

Aptima™ SARS-CoV-2 Assay (Panther™ System)

Brugsanvisning
Til *in vitro* diagnostisk brug.
Kun efter lægeordination

INDHOLD

Generelle oplysninger	2
Tilsligtet anvendelse	2
Oversigt og forklaring af testen	2
Procedureprincipper	2
Advarsler og forholdsregler	3
Krav til opbevaring og håndtering af reagenser	7
Udtagning og opbevaring af prøve	8
Prøvebehandling	8
Panther-systemet	10
Vedlagte reagenser og materialer	10
Nødvendige materiale, der skal anskaffes separat	11
Testprocedure for Panther-systemet	12
Procedurebemærkninger	15
Kvalitetskontrol	17
Tolkning af resultater	17
Begrænsninger	18
Analytisk præstation	19
Analytisk sensitivitet	19
FDA SARS-CoV-2 referencepaneltestning	20
Reaktivitet – vådtestning	20
Reaktivitets-in silico-analyse	21
Analytisk specificitet og mikrobiel interferens	21
Interferens	23
Overførselskontaminering	24
Analysepræcision	24
Opsamlingsbæger – ækvivalens	25
Reproducerbarhed	26
Klinisk præstation	27
Bibliografi	30
Kontaktoplysninger og revisionshistorik	31

Generelle oplysninger

Tilsligtet anvendelse

Aptima™ SARS-CoV-2 Assay er en nukleinsyreamplifikations *in vitro* diagnostisk test beregnet til kvalitativ påvisning af RNA fra SARS-CoV-2 isoleret og oprenset fra nasopharyngeale (NP) og næsepodninger taget fra personer mistænkt for COVID-19-infektion, der udviser tegn og symptomer på en luftvejsinfektion.

Positive resultater er indikation på forekomst af SARS-CoV-2 RNA. Der kræves klinisk korrelation med patientens historik og anden diagnostisk information for at bestemme patientens infektionsstatus. Positive resultater udelukker ikke bakteriel infektion eller co-infektion med andre vira.

Negative resultater forhindrer ikke forekomst af SARS-CoV-2 infektion og bør ikke anvendes som det eneste grundlag for behandlingsbeslutninger vedrørende patienten. Negative resultater skal kombineres med kliniske observationer, patientens historik og anden epidemiologisk information.

Aptima SARS-CoV-2 Assay på Panther™ og Panther Fusion™ System er tilsligtet til brug af klinisk laboratoriepersonale, som er specifikt instrueret og oplært i betjeningen af Panther- og Panther Fusion-systemer og *in vitro* diagnostiske procedurer.

Oversigt og forklaring af testen

Coronavira er en stor familie af vira, som kan fremkalde sygdom hos dyr og mennesker. Adskillige coronavira er kendt for at fremkalde luftvejsinfektioner hos mennesker. Disse vira strækker sig fra forkølelse til sværere lidelser som f.eks. Mellemøstens respiratoriske syndrom (MERS) og Svært akut luftvejssyndrom (SARS). Den senest opdagede coronavirus, SARS-CoV-2, forårsager den tilhørende coronavirussygdom COVID-19. Det nye virus og den tilknyttede sygdom var ukendt, før udbruddet startede i Wuhan, Kina, i december 2019.¹ Personer med COVID-19 har rapporteret en lang række symptomer lige fra milde symptomer til svær sygdom. Symptomerne kan vise sig 2-14 dage efter udsættelse for virusset. Personer med COVID-19 kan udvise feber eller kuldegysninger, åndenød eller åndedrætsbesvær, muskel- eller kropssmerter, hovedpine, nyt smags- eller lugtetab, halsbetændelse, tilstoppet eller løbende næse, kvalme eller opkastning og/eller diarré.² Den 11. marts 2020 blev COVID-19 udbruddet betegnet som en pandemi af Verdenssundhedsorganisationen (WHO).³ Over 760 millioner tilfælde og 6,9 millioner dødsfald er blevet registreret på verdensplan siden december 2019, men det faktiske tal menes at være højere.^{4,6}

Procedureprincipper

Aptima SARS-CoV-2 Assay kombinerer målspecifik opsamling, transkriptionsmedieret amplifikation (Transcription Mediated Amplification (TMA)), og Dual Kinetic Assay (DKA).

Prøver udtages og overføres til deres respektive prøvetransportrør. Transportopløsningerne i disse reagensglas frigiver RNA-målet og beskytter dem mod nedbrydning under opbevaring. Når Aptima SARS-CoV-2 Assay udføres i laboratoriet, isoleres mål-RNA-molekylerne fra prøver ved brug af opsamlingsoligomere via målspecifik opsamling, der benytter magnetiske mikropartikler. Opsamlingsoligomere indeholder sekvenser, som er komplementære til en specifik region i målmolekylet samt en streng af deoxyadenosinrester. Der anvendes et separat opsamlingsoligomer for hvert mål. Under hybridiseringstrinnet bindes de sekvensspecifikke områder af

opsamlingsoligomer til specifikke målmolekyler. Opsamlingsoligomer: målkomplekset indfanges dernæst fra opløsningen ved at bringe reaktionstemperaturen ned til stuetemperatur. Denne temperaturreduktion bevirker, at der kan forekomme hybridisering mellem deoxyadenosinregionen på opsamlingsoligomeret og polydeoxythymidin-molekylerne, der er kovalent forbundet til de magnetiske partikler. Mikropartiklerne, inkl. de opsamlede målmolekyler, der er bundet til dem, trækkes til side i reaktionsbeholderen med magneter, og supernatantet aspireres. Partiklerne vaskes, så restprøvematrix, der kan indeholde amplifikationsreaktionshæmmere, fjernes. Når trinnene til målspecifik opsamling er afsluttet, er prøverne klar til amplifikation.

Målamplifikationsanalyser er baseret på komplementære oligonukleotide primeres kapacitet til specifikt at annealere og muliggøre enzymatisk amplifikation af målnukleinsyrestrengene. Aptima SARS-CoV-2 Assay replikerer specifikke regioner af RNA fra SARS-CoV-2-virus. Detektion af RNA-amplifikationsproduktsekvenser (amplikon) opnås vha. nukleinsyrehybridisering.

Enkeltstrengede kemiluminiserende nukleinsyresonder, som er unikke og komplementære for et område af hvert målamplikon og internt control (IC) amplikon, er mærket med forskellige acridiniumestermolekyler (AE). De AE-mærkede sonder kombineres med amplikon og danner stabile hybrider. Selektionsreagenset skelner mellem hybridiseret og ikke-hybridiseret sonde og eliminerer generering af signal fra ikke-hybridiseret sonde. Under detektionstrinnet måles lyset, der udsendes fra de mærkede hybrider, som foton signaler i et luminometer og rapporteres som relative lysenheder (RLU). I DKA giver forskelle i de kinetiske profiler for de mærkede sonder mulighed for signaldifferentiering. Kinetiske profiler udledes vha. målinger af fotonbelastningen under detektionsmålingsperioden. Den kemiluminiserende detektionsreaktion for IC-signalet har meget hurtig kinetik og har den kinetiske "flasher"-type. Den kemiluminiserende detektionsreaktion for SARS-CoV-2-signalet er relativt langsommere og har den kinetiske "glower"-type. Analyseresultaterne bestemmes af en afskæringsværdi baseret på den samlede RLU og den kinetiske kurvetype.

Aptima SARS-CoV-2 Assay amplificerer og detekterer to konserverede regioner af ORF1ab-genet i den samme reaktion ved at bruge den samme kinetiske "glower"-type. De to regioner er ikke differentierede, og amplifikation af den ene eller begge regioner fører til RLU-signal. Analyseresultaterne bestemmes af en afskæringsværdi baseret på den samlede RLU og den kinetiske kurvetype.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro* diagnostisk brug.
- B. Læs hele indlægssedlen og *Brugervejledningen til Panther-/ Panther Fusion-systemet* grundigt.
- C. Til professionel brug.

Vedrørende laboratoriet

- D. Kun personale med tilstrækkelig oplæring i brugen af denne analyse og i håndtering af potentielt smittefarlige materialer må udføre disse procedurer. Hvis der forekommer spild, skal området straks desinficeres ved hjælp af gældende procedurer for stedet.
- E. Håndtér, og behandl alle prøver, som om de var infektiøse, ved at følge laboratoriepraksis og -procedurer, som er grundlæggende for god mikrobiologisk praksis og gode mikrobiologiske procedurer (GMPP). Se Verdenssundhedsorganisationens (WHO) vejledning i

laboratoriebiosikkerhed i forbindelse med coronavirussygdom (COVID-19): foreløbig vejledning. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).

- F. Prøver kan være infektiøse. Overhold de generelle forholdsregler ved udførelse af denne analyse. Korrekte håndterings- og bortskaffelsesmetoder bør fastlægges af laboratorielederen. Kun medarbejdere, der har tilstrækkelig oplæring i håndtering af infektiøse materialer, bør have tilladelse til at udføre denne diagnostiske procedure.⁶
- G. Hvis der er mistanke om infektion med SARS-CoV-2 på grundlag af de nuværende kliniske screeningskriterier, som anbefales af de offentlige sundhedsmyndigheder, skal prøverne udtages med hensigtsmæssige forholdsregler til infektionskontrol.
- H. Brug kun medfølgende eller specificeret laboratoriemateriale til engangsbrug.
- I. Brug hensigtsmæssigt personligt sikkerhedsudstyr, når du udtager og håndterer prøver fra personer, der er under mistanke for at være smittet med SARS-CoV-2, som angivet i de midlertidige CDC-retningslinjer for laboratoriebiosikkerhed ved håndtering og behandling af prøver i forbindelse med 2019 nyt coronavirus (2019-nCoV).
- J. Brug engangshandsker uden pudder, beskyttelsesbriller og laboratoriekittler ved håndtering af prøver og reagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og reagenser.
- K. Alt materiale, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, internationale og regionale bestemmelser.
- L. Brug god standardpraksis for molekylærlaboratorier, herunder miljøovervågning. Se *Overvågningsprotokol for laboratoriekontaminering af Panther-systemet*.

Vedrørende prøve

- M. Udløbsdatoerne, som er angivet på Panther Fusion Specimen Lysis Tubes og RespDirect™ prøvetagningssættet gælder for overførslen af prøve til røret og ikke for testning af prøven. Prøver, der er indsamlet/overført forud for udløbsdatoerne, og som transporteres og opbevares i henhold til den relevante indlægsseddel, er gyldige til testning, selv hvis disse udløbsdatoer er overskredet.
- N. Under forsendelse af prøver skal korrekte opbevaringsforhold overholdes for at sikre prøvens integritet. Prøvestabilitet under forsendelsesforhold, der er anderledes end de anbefalede forhold, er ikke blevet vurderet.
- O. Undgå krydskontaminering under prøvehåndteringstrinnene. Prøver kan indeholde meget høje niveauer af virus og organismer. Pas på, at prøvebeholdere ikke kommer i berøring med hinanden, og bortskaf brugte materialer uden at føre dem hen over eventuelle åbne beholdere. Skift handsker, hvis de kommer i berøring med prøver.

Vedrørende analysen

- P. Brug ikke reagenser og controls efter udløbsdatoen.
- Q. Opbevar analysekomponenter ved de anbefalede opbevaringsbetingelser. Se *Krav til opbevaring og håndtering af reagenser* (side 7) og *Testprocedure til Panther-systemet* (side 12) for flere oplysninger.
- R. Kombiner ikke analysereagenser eller væsker. Påfyld ikke reagenser eller væsker. Panther-systemet verificerer reagensniveauer.
- S. Undgå mikrobiel og ribonukleasekontaminering af reagenser.
- T. Brug ikke materiale, der kan indeholde guanidiniumthiocyanat eller nogen guanidinholdige materialer på instrumentet. Meget reaktive og/eller giftige stoffer kan dannes ved kombination med natriumhypoklorit.
- U. Et reagens i dette sæt er mærket med risiko- og sikkerhedssymboler.

Bemærk: Farekommunikation afspejler EU-sikkerhedsdatabladenes (SDS) klassificeringer. For fareoplysninger, der er specifikke for en given region, henvises der til de regionsspecifikke sikkerhedsdatablade i arkivet for sikkerhedsdatablade på www.hologic.com/sds. For mere information om symbolerne henvises til symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts.

EU-fareoplysninger	
—	<p>Amplification Reagent 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethansulfonsyre 25-30 %</p> <p>—</p> <p>H402 – skadelig for vandlevende organismer. H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/holderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.</p>
—	<p>Enzyme Reagent Triton X-100 1-5 % 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethansulfonsyre 1-5 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/holderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.</p>
—	<p>Enzyme Reconstitution Solution Glycerol 20-25 % Triton X-100 5-10 % 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethansulfonsyre 1-5 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/holderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.</p>
—	<p>Probe Reagent 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethansulfonsyre 35-40 % Succinic Acid 10-15 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/holderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.</p>

	Selection Reagent <i>Borsyre 1-5 %</i> <i>Triton X-100 1-5 %</i> <i>Natriumhydroxid <1 %</i>
	Fare H315 – Forårsager hudirritation. H360FD – Kan skade fertiliteten. Kan skade det ufødte barn. P264 – Vask ansigtet, hænderne og andre blottede hudområder grundigt efter brug. P280 – Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P302 + P352 – VED KONTAKT MED HUDEN: Vask med rigeligt vand og sæbe. P321 – Særlig behandling (se supplerende anvisninger vedrørende førstehjælp på denne etiket). P332 + P313 – Ved hudirritation: Søg lægehjælp. P362 + P364 – Alt tilsmudset tøj tages af og vaskes inden genanvendelse. P201 – Indhent særlige anvisninger før brug. P202 – Anvend ikke produktet, før alle advarsler er læst og forstået. P308 + P313 – VED eksponering eller mistanke om eksponering: Søg lægehjælp. P405 – Opbevares under lås. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
—	Target Capture Reagent <i>4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YLETHANSULFONSYRE 5-10 %</i> <i>EDTA 1-5 %</i> <i>LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1-5 %</i>
—	H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.

Krav til opbevaring og håndtering af reagenser

A. Følgende tabel viser opbevaringsbetingelser og stabilitet for reagenser og controls.

Reagens	Opbevaring i uåbnet stand	Åbnet sæt (rekonstitueret)	
		Opbevaring	Stabilitet
Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reagent	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reagent	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 Probe Reagent	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 Internal Control	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 positiv kontrol	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 negativ kontrol	2 °C til 8 °C	N/A	N/A
Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reconstitution Solution	2 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage
Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reconstitution Solution	2 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage
Aptima SARS-CoV-2 Probe Reconstitution Solution	2 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage
Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent	2 °C til 30 °C	2 °C til 30 °C	30 dage
Aptima SARS-CoV-2 Target Capture Reagent	15 °C til 30 °C	15 °C til 30 °C	30 dage

- B. Hvis selektionsreagenset opbevares nedkølet, skal det opnå stuetemperatur, inden det placeres i Panther System.
- C. Working Target Capture Reagent (wTCR) er stabilt i 30 dage, når det opbevares ved 15 °C til 30 °C. Må ikke nedkøles.
- D. Efter rekonstitution er Enzyme Reagent, Amplification Reagent og Probe Reagent stabile i 30 dage, når de opbevares ved 2 °C til 8 °C.
- E. Bortskaf alle ubrugte rekonstituerede reagenser og wTCR efter 30 dage eller efter hovedlottets udløbsdato, alt efter hvilket, der kommer først.
- F. Controls er stabile indtil den anførte dato på hætteglassene.
- G. Reagenser, der opbevares på Panther-systemet, har 120 timers stabilitet i systemet.
- H. Probe Reagent og rekonstitueret Probe Reagent er lysfølsomme. Opbevar reagenserne beskyttet mod lys. Den specificerede rekonstituerede stabilitet er baseret på 12 timers udsættelse af det rekonstituerede Probe Reagent for to 60 W fluorescerende pærer i en afstand på 43 cm (17 tommer) og temperatur mindre end 30 °C. Udsættelse for lys af det rekonstituerede Probe Reagent bør begrænses følgelig.
- I. Ved opvarmning til stuetemperatur kan nogle control-reagensglas forekomme uklare eller indeholde udfældninger. Uklarhed eller udfældning i forbindelse med controls påvirker ikke kontrolpræstationen. Controls kan anvendes, uanset om de er klare eller uklare/udfældet. Hvis der ønskes klare kontroller, kan der fremskyndes solubilisering ved at inkubere dem i den øvre ende af stuetemperaturområdet (15 °C til 30 °C).
- J. Undlad at nedfryse reagenserne.**

Udtagning og opbevaring af prøve

Prøver – Klinisk materiale indsamlet fra en patient og overført til et relevant transportsystem. For Aptima SARS-CoV-2 Assay omfatter dette NP- og næsepodningsprøver indsamlet i viralt transportmedium (VTM/UTM) eller forbedret prøvetransportmedium (eSTM) med RespDirect prøvetagningssæt.

Prøver – Er et mere generisk udtryk til beskrivelse af ethvert materiale til testning på Panther-systemet herunder prøver, prøver, der er overført til Panther Fusion Specimen Lysis Tube og -controls.

Bemærk: *Håndtér alle prøver, som om de indeholder potentielt smitsomme stoffer. Overhold de generelle forholdsregler.*

Bemærk: *Udvis forsigtighed for at undgå krydskontaminering under trinnene til prøvehåndtering. Bortskaf fx brugte materialer uden at føre dem hen over åbne rør.*

Prøveudtagning

Udtag NP- og næsepodningsprøver i henhold til standardteknikken med en pødepind med polyester-, rayon- eller nylonspids. Placer øjeblikkeligt podningsprøven i 3 ml VTM eller UTM. NP- og næsepodningsprøver kan også udtages med RespDirect prøvetagningsskittetprøvetagningssættet.

Følgende typer VTM/UTM blev verificeret til brug med Aptima SARS-CoV-2 Assay:

- Remel MicroTest M4RT, M5 eller M6 præparater
- Copan Universal Transport Medium
- BD universelt viralt transportmedium
- Hardy Diagnostics viralt transportmedium

Prøvebehandling

Prøvebehandling med Panther Fusion Specimen Lysis Tube

1. Overfør 500 µl prøven, udtaget i UTM eller VTM, til et Panther Fusion Specimen Lysis Tube før testning på Panther System.

Bemærk: *Ved testning af frosne prøver skal prøven optøs til stuetemperatur inden behandling.*

Prøvebehandling med Enhanced Direct Load-røret (RespDirect prøvetagningssæt)

1. Efter at have udtaget prøven i Enhanced Direct Load-røret (RespDirect prøvetagningssæt) kan prøven isættes på Panther-systemet.

Bemærk: *Hvis der iagttages koagler, kan prøverne blive blandet på vortexmixer i 5–10 minutter ved 1.800 o/m på en multireagensglas-vortexmixer (eller indstilling 5 på Kat. No. 102160G).*

Alternativt kan individuelle rør blandes manuelt på en vortexmixer i 15 sekunder ved maks. hastighed på en standard vortexmixer på en arbejdsflade.

Hvis rørene tidligere har været gennemboret, skal de have en ny gennemtrængelig hætte på, før de blandes på en vortexmixer.

Hvis der opnås et CLT-resultat ved gentest, skal der udtages en ny prøve.

Bemærk: Ved testning af frossen prøve skal du lade prøven nå stuetemperatur, inden du isætter den på Panther System.

Bemærk: Hvis laboratoriet modtager et Enhanced Direct Load-rør (RespDirect prøvetagnings sæt) uden en pødepind eller to pødepinde, skal prøven afvises.

Opbevaring af prøver

Opbevaring af prøver med Panther Specimen Lysis Tube

1. Efter udtagning kan NP- og næsepodningsprøver i VTM/UTM opbevares ved 2 °C til 8 °C i op til 96 timer før overførsel til Panther Fusion Specimen Lysis Tube. Resterende prøvevolumener kan opbevares ved ≤−70 °C. Fryse-/optøningscyklusser bør minimeres på grund af risikoen for prøvededbrydning.
2. Prøver i Panther Fusion Specimen Lysis Tube kan opbevares under følgende forhold:
 - 15 °C til 30 °C op til 6 dage eller
 - 2 °C til 8 °C, −20 °C og −70 °C i op til 3 måneder. Nedfrysnings-/optøningscyklusser bør minimeres på grund af risikoen for nedbrydning af prøverne.
3. De tidligere testede prøver skal afdækkes med en ny, ren plastfilm eller foliebarriere.
4. Hvis de analyserede prøver skal fryses eller sendes, fjernes den gennemtrængelige hætte, og der sættes en ny uigennemtrængelig hætte på præparatreagensglassene. Hvis prøver skal sendes til analysering på et andet laboratorium, skal de anbefalede temperaturer opretholdes. Inden hættten tages af tidligere testede prøver og prøver, hvor hættten er sat på igen, kan prøverørerne centrifugeres i 5 minutter ved 420 relativ centrifugalkraft (RCF) for at bringe al væsken ned i bunden af reagensglasset. Undgå stænkning og krydskontaminering.

Opbevaring af prøver med Enhanced Direct Load-rør (RespDirect prøvetagnings sæt)

1. NP- og næsepodningsprøver kan opbevares under følgende forhold:
 - 15 °C til 30 °C op til 6 dage eller
 - 2 °C til 8 °C, −20 °C og −70 °C i op til 3 måneder. Nedfrysnings-/optøningscyklusser bør minimeres på grund af risikoen for nedbrydning af prøverne.
2. De tidligere testede prøver skal dækkes med en ny, ren plastfilm eller foliebarriere.
3. Hvis de analyserede prøver skal fryses eller sendes, fjernes den gennemtrængelige hætte, og der sættes en ny uigennemtrængelig hætte på præparatreagensglassene. Hvis prøver skal sendes til analysering på et andet laboratorium, skal de anbefalede temperaturer opretholdes. Inden hættten tages af tidligere testede prøver og prøver, hvor hættten er sat på igen, kan prøverørerne centrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF for at bringe al væsken ned i bunden af reagensglasset. Undgå stænkning og krydskontaminering.

Prøvetransport

Oprethold prøveopbevaringsbetingelserne, som beskrevet i afsnittet *Udtagning og opbevaring af prøve* på side 8.

Bemærk: Prøver skal forsendes i henhold til gældende nationale, internationale og regionale transportregler.

Panther-systemet

eagenserne til Aptima SARS-CoV-2 Assay er angivet herunder for Panther-systemet. Reagensidentifikationssymbolerne er ligeledes angivet ved siden af reagensbetegnelsen.

Vedlagte reagenser og materialer

Aptima SARS-CoV-2 Assay kit PRD-07610

100 tests (2 æsker)

Aptima SARS-CoV-2 nedkølet æske (æske 1 af 2)
(opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde 100 testsæt
A	Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reagent <i>Ikke-infektiose nukleinsyrer tørret i bufferopløsning indeholdende <5 % fyldemiddel.</i>	1 hætteglas
E	Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reagent <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørret i HEPES bufferopløsning, der indeholder <10 % volumenforøgende reagens.</i>	1 hætteglas
P	Aptima SARS-CoV-2 Probe Reagent <i>Ikke-infektiose kemiluminiserende DNA-prober tørret i succinatbufferopløsning, der indeholder <5 % sæbe.</i>	1 hætteglas
IC	Aptima SARS-CoV-2 Internal Control	1 hætteglas

Aptima SARS-CoV-2 æske med stuetemperatur (æske 2 af 2)
(opbevares ved 15 °C til 30 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde 100 testsæt
AR	Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reconstitution Solution <i>Vandig opløsning, der indeholder konserveringsmidler.</i>	1 x 12,2 ml
ER	Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reconstitution Solution <i>HEPES bufferopløsning, der indeholder et overfladeaktivt stof og glycerol.</i>	1 x 6,6 ml
PR	Aptima SARS-CoV-2 Probe Reconstitution Solution <i>Succinatbufferopløsning, der indeholder <5 % sæbe.</i>	1 x 15,7 ml
S	Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent <i>600 mM boratbufferopløsning, der indeholder overfladeaktivt stof.</i>	1 x 45,0 ml
TCR	Aptima SARS-CoV-2 Target Capture Reagent <i>Buffersaltopløsning, der indeholder fastfase og capture-oligomere.</i>	1 x 27,0 ml
	Rekonstitutionsmanchetter	3
	Stregkodeliste for hovedlot	1 liste

Nødvendige materiale, der skal anskaffes separat

Bemærk: For materialer, der fås fra Hologic, er katalognummeret anført, medmindre andet er angivet.

	<u>Kat. Nr.</u>
Panther-system	303095
Panther Fusion-modulopgradering.	PRD-04173
Panther Fusion-system	PRD-04172
Panther-s System Kontinuerlig væske og affald (Panther Plus)	PRD-06067
Væskesæt for Aptima-analysen <i>(Aptima vaskeopløsning, Aptima buffer til deaktiveringsvæske og Aptima oliereagens)</i>	303014 (1.000 tests)
Aptima automatisk detektionssæt	303013 (1.000 tests)
Multireagensglasenheder (MTU'er)	104772-02
Panther-affaldsposesæt	902731
Panther-afdækning til affaldsbeholder	504405
Eller Panther-kørselsæt <i>indeholder MTU'er, affaldsposer, afdækninger til affaldsbeholder, analysevæsker og automatisk detektion</i>	303096 (5.000 tests)
Spidser, 1000 µl, filtrerede, ledende, væskeregistrerende og til engangsbrug <i>Ikke alle produkter er tilgængelige i alle regioner. Kontakt din repræsentant for regionsspecifik information</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04128 MME-04134 (30180117 Tecan)
Aptima SARS-CoV-2 kontrolsæt <i>PC - Aptima SARS-CoV-2 positiv kontrol. Ikke-infektøs nukleinsyre i en bufferopløsning, der indeholder <5 % sæbe. Mængde 5 x 1,7 ml</i> <i>NC - Aptima SARS-CoV-2 negativ kontrol. En bufferopløsning indeholdende <5 % vaskemiddel. Mængde 5 x 1,7 ml</i>	PRD-07882
RespDirect prøvetagningssæt, 50 pr. æske	PRD-07403
Aptima Unisex podningsprøvetagningssæt til endocervikale og mandlige uretralpodningsprøver	301041
Panther Fusion Specimen Lysis Tube, 100 pr. pose <i>reagensglas indeholder 0,71 ml STM med en gennemtrængelig hætte</i>	PRD-04339
Blegemiddel 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypochloritopløsning	—
Engangshandsker	—
Uigennemtrængelige udskiftningshætter	504415
Udskiftningshætter til 250-testsæt <i>Amplification og Probe reagent rekonstitutionsopløsning CL0041 (100 hætter)</i> <i>TCR og Selection Reagent 501604 (100 hætter)</i>	—

Valgfri materialer

	<u>Kat. Nr.</u>
Hologic Blegemiddelforstærker til rengøring <i>til rutinemæssig rengøring af overflader og udstyr</i>	302101
Reagensglasryster	—
Vortexer til flere rør	102160G
Vortexer til arbejdsflade	—

Testprocedure for Panther-systemet

Bemærk: Se Brugervejledningen til Panther-/Panther Fusion-system for yderligere oplysninger om proceduren.

A. Klargøring af arbejdsområde

Rengør de arbejdsoverflader, hvor reagenser og prøver skal klargøres.

Tør arbejdsoverfladerne af med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M)

natriumhypochloritopløsning. Lad natriumhypochloritopløsningen blive på overfladerne i mindst 1 minut, og skyl dernæst efter med vand. Natriumhypochloritopløsningen må ikke tørre. Dæk den overflade, hvor reagenserne og prøverne skal klargøres, med rene, absorberende laboratorieafdækninger med plastbagside.

B. Reagensrekonstitution/klargøring af et nyt sæt

Bemærk: Reagensrekonstitution bør udføres, inden der påbegyndes arbejde på Panther-systemet.

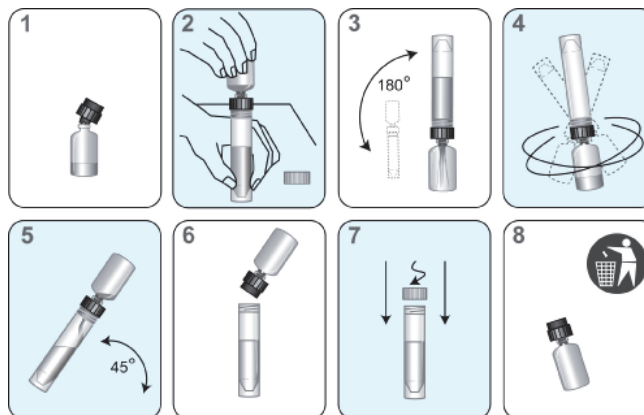
1. Før testning skal Amplification, Enzyme og Probe Reagents rekonstitueres ved at kombinere indholdet i flasker med frysetørret reagens med den relevante rekonstitutionsopløsning.
 - a. Lad de frysetørrede reagenser nå stuetemperatur (15 °C til 30 °C) før brug.
 - b. Anbring hver enkelt rekonstitutionsopløsning parvist med det tilhørende frysetørrede reagens. Sørg for, at rekonstitutionsopløsningen og reagenset har matchende etiketsymboler, før du sætter rekonstitutionsmanchetten på.
 - c. Kontrollér lotnumrene på stregkodelisten for hovedlottet for at sikre, at de korrekte reagenser er grupperet i par. Mærk hætteterne på flaskerne med rekonstitutionsopløsning.
 - d. Åbn det frysetørrede reagenshætteglas, og indsæt rekonstitutionsmanchettens ende med fordybning med et fast tryk i hætteglassets åbning (figur 1, trin 1).
 - e. Åbn den tilhørende rekonstitutionsopløsning, og læg hættens på et rent, afdækket arbejdsbord.
 - f. Indsæt den anden ende af rekonstitutionsmanchetten i hætteglassets åbning med et fast tryk, mens du holder flasken med rekonstitutionsopløsning på bordet (figur 1, trin 2).
 - g. Vend langsomt op og ned på de samlede flasker. Lad opløsningen løbe fra flasken ind i hætteglasset (figur 1, trin 3).

- h. Tag fat i de samlede flasker, og hvirvl dem rundt i mindst 10 sekunder. Pas på ikke at få indholdet til at skumme, mens flasken hvirvles rundt. (figur 1, trin 4).
- i. For at sikre, at det frysetørrede reagens går helt i opløsning. Hvirvl flaskerne rundt igen i mindst 10 sekunder, og vip derefter opløsningen i hætteglasset forsigtigt frem og tilbage for at blande den grundigt.
- j. Kontrollér visuelt, om reagenset er helt opløst uden pulver, klumper eller bølgede linjer.
- k. Vend langsomt de samlede flasker igen, så hele opløsningen kan løbe tilbage i flasken med rekonstitutionsopløsning. (figur 1, trin 5).
- l. Fjern rekonstitutionsmanchetten og hætteglasset (figur 1, trin 6).
- m. Sæt låget på plastikflasken igen med enten den gemte, mærkede hætte, der svarer til reagenset, eller en ny hætte. Hætterne må ikke forveksles. Registrér operatørinitialer og rekonstitutionsdato på etiketten (figur 1, trin 7).
- n. Bortskaf rekonstitutionsmanchetten og hætteglasset (figur 1, trin 8).
- o. Bland omhyggeligt hvert reagens ved at vende forsigtigt op og ned på det, inden det sættes på Panther-systemet.

Option: Yderligere blanding af Amplification, Enzyme og Probe Reagent kan ske ved at placere plastflasker, hvor hæppen er sat på igen, på en reagensglasryster, der er indstillet til moderat hastighed og hældning i mindst 5 minutter. Sørg for, at reagenserne blandes grundigt.

Advarsel: Undgå, at der dannes skum, når reagenserne rekonstitueres. Skum påvirker niveaumålingen negativt i Panther-systemet.

Advarsel: Passende blanding af reagenserne er nødvendig for at opnå de forventede analyseresultater.



Figur 1. Rekonstitutionsproces for Panther-systemet

2. Klargør det working Target Capture Reagent (wTCR)
 - a. Grupper de korrekte flasker i par med TCR og IC.
 - b. Kontrollér reagenslotnumrene på stregkodelisten for hovedlottet for at sikre, at de korrekte reagenser i sættet er grupperet i par.
 - c. Åbn flasken med TCR, og læg låget på en ren, afdækket arbejdsoverflade.

- d. Åbn IC-flasken, og hæld hele indholdet i flasken med TCR. Det kan forventes, at der bliver en lille mængde væske tilbage i IC-flasken.
 - e. Sæt låg på flasken med TCR, og hvirvl forsigtigt opløsningen rundt, så indholdet blandes. Pas på, at der ikke dannes skum i dette trin.
 - f. Registrér operatørinitialer og dags dato på etiketten.
 - g. Bortskaf IC-flasken og låget.
3. Klargør Selection Reagent
- a. Kontrollér lotnummeret på reagensflasken for at sikre, at det stemmer overens med lotnummeret på stregkodelisten for hovedlottet.
 - b. Registrér operatørinitialer og dags dato på etiketten.
- Bemærk:** *Bland omhyggeligt ved at vende alle reagenser forsigtigt op og ned, inden de sættes i på systemet. Undgå, at der dannes skum, mens reagenserne vendes op og ned.*
- C. Klargøring af reagens for tidligere rekonstituerede reagenser
1. Tidligere rekonstitueret Enzyme reagent, Amplification reagent og Probe reagent skal nå stuetemperatur (15 °C til 30 °C) før start af analysen.
Valgmulighed: De rekonstituerede Enzyme reagent-, Amplification reagent- og Probe reagentflasker med hætter på kan placeres på en reagensglasryster ved moderat hastighed og hældning i mindst 25 minutter for at sikre, at reagenserne når stuetemperatur og blandes grundigt.
 2. Hvis det rekonstituerede Probe reagent indeholder udfældning, der ikke bliver til opløsning igen ved stuetemperatur, opvarmes flasken med låg ved en temperatur, som ikke må overstige 62 °C i 1 til 2 minutter. Efter dette opvarmningstrin kan Probe reagent anvendes, også selvom der er tiloversbleven udfældning. Bland Probe reagent ved at vende op og ned på det, og pas på ikke at skabe skum før isætning på systemet.
 3. Bland omhyggeligt hvert reagens ved at vende forsigtigt op og ned på det, inden det sættes i på systemet. Undgå, at der dannes skum, mens reagenserne vendes op og ned. Dette trin er ikke nødvendigt, hvis reagenserne isættes på systemet direkte efter blandingen på reagensglasrysteren.
 4. Der må ikke tilføjes reagens til reagensflaskerne. Panther-systemet bemærker og afviser flasker, der er helt fyldt op.
 5. *Passende blanding af reagenserne er nødvendig for at opnå de forventede analyseresultater.*
- D. Prøvehåndtering
- Bemærk:** *Klargør prøver i henhold til Instruktions til prøvebehandling i afsnittet Udtagning og opbevaring af prøve, før du isætter prøver på Panther-systemet.*
1. Efterse prøvereagensglassene, inden de sættes i stativet. Hvis et prøvereagensglas indeholder bobler eller har en lavere mængde end den, der typisk iagttages, skal du banke forsigtigt på glasset for at bringe indholdet ned i bunden.
- Bemærk:** *Sørg for, at der er tilsat en passende prøvemængde til reagensglasset for prøver, der er overført til Panther Fusion prøvelyseringsrøret for at undgå behandlingsfejl. Når der tilsættes en passende udtaget prøve til reagensglasset, er der tilstrækkelig mængde til at udføre 3 nukleinsyreekstraktioner.*

Bemærk: For Enhanced Direct Load-rør (RespDirect prøvetagningssæt) er der tilstrækkelig volumen til at udføre 4 nukleinsyreekstraktioner.

E. Klargøring af systemet

1. Sæt systemet op ifølge anvisningerne i *brugervejledning til Panther-/Panther Fusion-system* og *Procedurebemærkninger*. Sørg for, at der anvendes reagensstativer og TCR-adaptorer af passende størrelse.
2. Isæt prøver.

Procedurebemærkninger

A. Controls

1. Der kræves ét par controls for at arbejde korrekt med Aptima analysesoftware til Panther-systemet. Aptima SARS-CoV-2 positive og negative controls kan isættes i enhver position i stativet eller i enhver prøvebås på Panther-systemet. Pipettering af patientprøver begynder, når ét af de to følgende forhold er blevet opfyldt:
 - a. Et par controls bliver i øjeblikket behandlet i systemet.
 - b. Der er registreret gyldige resultater for controls på systemet.
2. Når kontrolreagensglassene er blevet pipetteret og behandles for et specifikt reagenssæt, kan der køres patientprøver med det tilknyttede sæt op til 24 timer, medmindre:
 - a. Controls-resultaterne er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede analysereagenssæt fjernes fra systemet.
 - c. Det tilknyttede analysereagenssæt har overskredet stabilitetsgrænserne.
3. Hvert Aptima control-reagensglas kan testes én gang. Forsøg på at pipettere mere end én gang fra reagensglasset kan føre til behandlingsfejl.
4. Pipettering af patientprøver begynder, når ét af de to følgende forhold opfyldes:
 - a. Der er registreret gyldige resultater for controls på systemet.
 - b. Et par controls bliver i øjeblikket behandlet i systemet.

B. Temperatur

Stuetemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Handskepudder

Som i alle reagenssystemer kan for meget pudder på visse handsker forårsage kontaminering af åbnede reagensglas. Det anbefales at bruge handsker uden pudder.

D. Overvågningsprotokol for laboratoriekontaminering af Panther-systemet

Der er mange laboratoriespecifikke faktorer, der kan bidrage til kontaminering, herunder testningsmængde, arbejdsgang, prævalens af sygdomme og forskellige andre laboratorieaktiviteter. Disse faktorer skal tages i betragtning, når kontamineringsovervågningens hyppighed fastlægges. Intervaller for kontamineringsovervågning skal fastlægges på basis af hvert laboratoriums praksis og procedurer.

For at overvåge for laboratoriekontaminering kan den følgende procedure udføres ved hjælp af Aptima prøvetagningssættet til unisex-podning ved prøver fra endocervikal podning og mandlig uretral podning:

1. Mærk transportrøret til podning med cifre, der svarer til de områder, der skal testes.
 2. Fjern podepinden til prøveudtagning (podepind med blå pind med grønt tryk) fra emballagen, væd podepinden i prøvetransportmedium (STM), og pod det udpegede område med en cirkelbevægelse.
 3. Placér straks podningen i transportrøret.
 4. Bræk forsigtigt podepinden ved markeringslinjen. Undgå stænkning af indholdet.
 5. Sæt hættten godt fast på transportrøret til podning igen.
 6. Gentag trin 2 til 5 for hvert område, der skal podes.
- E. Hvis resultaterne er positive, se *Tolkning af resultater*. Kontakt Hologic teknisk support for yderligere oplysninger om Panther-systemspecifik kontamineringsovervågning.

Kvalitetskontrol

En kørsel eller et prøveresultat kan blive gjort ugyldigt af Panther-systemet, hvis problemet opstår under udførelsen af analysen. Prøver med ugyldige resultater skal testes igen.

Negative og positive kontroller

For at danne gyldige resultater er det nødvendigt at teste et sæt analyse-controls. Ét replikat af den negative analyse-control og den positive analyse-control skal testes hver gang, der isættes et nyt sæt på Panther-systemet, eller når det aktuelle sæt gyldige controls er udløbet.

Panther-systemet er konfigureret til at kræve kørsel af analyse-controls med et administrator-specificeret interval på op til 24 timer. Software på Panther-systemet advarer operatøren, når der kræves analyse-controls og starter ikke nye tests, før disse analyse-controls er isat og har startet behandlingen.

Under behandlingen verificeres kriterierne for godkendelse af analyse-controls automatisk af Panther-systemet. For at skabe gyldige resultater skal analyse-controls godkendes af en række validitetskontroller, som udføres af Panther-systemet.

Hvis analyse-controls godkendes af alle validitetskontroller, betragtes de som gyldige til det administratorspecificerede tidsinterval. Når tidsintervallet er gået, ugyldiggøres analyse-controls af Panther-systemet, som kræver, at et nyt sæt assaykontroller testes, før der startes nogle nye prøver.

Hvis nogen analyse-controls ikke består validitetskontrollerne, gør Panther-systemet automatisk de berørte prøver ugyldige og kræver, at et nyt sæt analyse-controls testes, før der startes nogle nye prøver.

Intern control

Der tilsættes en intern control til hver prøve med wTCR. Under behandlingen verificeres den interne controls godkendelseskriterier automatisk af Panther-systemets softwaren. Der kræves ikke detektion af den interne control for prøver, som er positive for SARS-CoV-2. Den interne control skal detekteres i alle prøver, som er negative for SARS-CoV-2-mål. Prøver, som ikke opfylder de kriterier, rapporteres som ugyldige. Hver prøve med et ugyldigt resultat skal testes igen.

Panther-systemet er udviklet til at verificere processerne nøjagtigt, når procedurerne udføres efter anvisningerne på denne indlægsseddel og i *Brugervejledningen til Panther-/ Panther Fusion-system*.

Tolkning af resultater

Panther-systemet bestemmer automatisk testresultaterne for prøver og controls. Et testresultat kan være negativt, positivt eller ugyldigt.

Det første gyldige resultat er det resultat, der skal rapporteres. Prøver med ugyldige resultater bør testes igen. Hvis resultatet er ugyldigt ved gentagen test, skal der udtages en ny prøve.

I tabel 1 vises de mulige resultater, der rapporteres i en gyldig kørsel med tolkning af resultater.

Tabel 1: *Tolkning af resultat*

SARS-CoV-2-resultat	IC-resultat	Fortolkning
Neg.	Gyldig	SARS-CoV-2 ikke detekteret.
POS	Gyldig	SARS-CoV-2 detekteret.
Ugyldig	Ugyldig	Ugyldig. Der opstod en fejl under udarbejdelsen af resultatet. Test prøven igen.

Bemærk: Der kræves ikke detektion af intern control for prøver, som er positive for SARS-CoV-2.

Begrænsninger

- A. Kun personale, som er oplært i fremgangsmåden, må anvende denne analyse. Hvis disse anvisninger ikke følges, kan det føre til fejlagtige resultater.
- B. Pålidelige resultater er afhængige af tilstrækkelig prøveudtagning og korrekt transport, opbevaring og behandling af prøver.
- C. Undgå kontaminering ved at overholde god laboratoriepraksis og de procedurer, der er beskrevet på denne indlægsseddel.
- D. Et positivt resultat angiver detektionen af nukleinsyre fra det relevante virus. Nukleinsyre kan være til stede selv efter, at virusset ikke længere er levedygtigt.

Analytisk præstation

Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitivitet (detektionsgrænse eller LoD) for Aptima SARS-CoV-2 assayet blev bestemt ved at teste fortyndinger af behandlet negativ klinisk NP-podnings-UTM/UTM-matrix tilsat inaktiveret dyrket SARS-CoV-2-virus (USA-WA1/2020; BEI Resources; NR-52281) og WHO's internationale standard for SARS-CoV-2, NIBSC (20/146). For den dyrkede virus blev ti replikater af hver seriefortynding evalueret for hvert af to analysereagenslots på tværs af to Panther-systemer. LoD'en blev bestemt til at være 0,01 TCID₅₀/ml i testprøven (0,026 TCID₅₀/ml i den uforarbejdede prøve) og verificeret ved at teste yderligere mindst 20 replikater med ét analysereagenslot. For WHO's internationale standard blev der testet mindst 24 replikater med hver af de tre reagenslots ved hjælp af Probit-analyse for hvert lot, og det blev bekræftet med yderligere 24 replikater ved anvendelse af et enkelt lot. Den laveste koncentration, hvor der blev observeret ≥95 % detektion, var 87,5 IE/ml (224 IE/ml i den uforarbejdede prøve). LoD-bekræftelse blev også udført med RespDirect prøvetagningssettet ved 24 replikater med et enkelt reagenslot, og ≥95 % detektion blev observeret ved 27,7 IE/ml.

Aptima SARS-CoV-2 Assay analytiske sensitivitet blev endvidere vurderet ved brug af referencemateriale fra tre forhandlere. Der blev lavet serieforyndinger af referencematerialet i STM, og der blev testet 20 eller flere replikater på hvert niveau ved at bruge hvert af to analysereagenslots på tværs af to Panther-systemer. Det laveste fortyndingsniveau, der resulterede i ≥95 % detektion for referencematerialerne, var 83 kopier/ml (212,5 kopier/ml i den uforarbejdede prøve) og er anført i Tabel 2.

Tabel 2: Analytisk sensitivitetsevaluering af kommercielt referencemateriale

Forhandler	Navn	Referencenummer	Lotnummer	Analytisk sensitivitet
ZeptoMetrix	SARS-CoV-2 ekstern kørselskontrol	NATSARS(COV2)- ERC	324332	83 kopier/ml
SeraCare	AccuPlex SARS-Cov-2 referencemateriale	0505-0126	10483977	83 kopier/ml
Exact Diagnostic	SARS-CoV-2 Standard	COV019	20033001	83 kopier/ml

FDA SARS-CoV-2 referencepaneltestning

Evalueringen af følsomhed og MERS-CoV-krydsreaktivitet blev udført ved hjælp af referencemateriale (T1), blindprøver og en standardprotokol leveret af FDA. Forsøget omfattede et dosisbestemmende forsøg og et bekræftende forsøg for LoD. Blindprøvetestning blev anvendt til at fastslå specificitet og bekræfte LoD. Forsøget blev udført på det fuldautomatiske Panther-system. Resultaterne er opsummeret i Tabel 3.

Tabel 3: Oversigt over LoD-bekræftelsesresultater ved hjælp af FDA's SARS-CoV-2-referencepanel

Referencematerialer leveret af FDA	Prøvetype	Produkt LoD	Krydsreaktivitet
SARS-CoV-2	NP-podninger i VTM/UTM	600 NDU/ml	N/A
MERS-CoV		N/A	ND (kan ikke bestemmes)

NDU/ml = RNA NAAT detekterbare enheder/ml.

N/A = ikke relevant.

ND = Ikke detekteret.

Reaktivitet – vådtestning

Reaktiviteten af Aptima SARS-CoV-2 Assay blev bestemt ved at teste virusstammer i behandlet negativ klinisk NP-podnings-VTM/UTM-matrix. Hver stamme blev testet i tripliket ved 3X LoD med ét reagenslot. For stammer, der ikke blev detekteret ved 3X LoD, blev yderligere testning ved højere koncentrationer udført, indtil 100 % positivitet blev observeret. Tabel 4 viser den laveste koncentration af hver stamme, hvor 100 % positivitet blev observeret.

Tabel 4: Analytisk reaktivitetsoversigt for SARS-CoV-2

Beskrivelse	Koncentration
USA-WA1/2020*	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA-CA1/2020	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA-AZ1/2020	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA-WI1/2020	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/OR-OHSU-PHL00037/2021 B.1.1.7	0,03 TCID ₅₀ /ml
Uganda/MUWRP-20200195568/2020 A.23.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/PHC658/2021 B.1.617.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP05285/2021 B.1.617.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA/VRLC009/2021 B.1.427	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA/VRLC012/2021 P.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP03056/2021 B.1.525	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-15_S02/2021 B.1.617.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
Peru/un-CDC-2-4069945/2021 C.37	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP20874/2021 B.1.1.529	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/GA-EHC-2811C/2021 B.1.1.529	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP30386/2022 BA.4	0,03 TCID ₅₀ /ml

Tabel 4: Analytisk reaktivitetsoversigt for SARS-CoV-2 (fortsat)

Beskrivelse	Koncentration
USA/COR-22-063113/2022 BA.5	0,03 TCID ₅₀ /ml
Sydafrika/CERI-KRISP-K040013/2022 BA.5	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP38861/2022 BQ.1.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP40900/2022 XBB.1.5	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP47865/2023 XXB.2.3	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP46933/2023 EG.1.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP47946/2023 EG.5.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-139_S35/2023 XBB.1.9	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-139_S23/2023 XBB.1.16	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MI-UM-10052670540/2023 BA.2.86	0,10 ² TCID ₅₀ /ml
USA/New York-PV96109/2023 JN.1	0,15 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP49152/2023 HV.1	0,015 TCID ₅₀ /ml

*Stamme, anvendt til at fastslå LoD.

¹ In silico-analyse viste 100 % homologi med amplifikationsregionerne. Nedbrydning af virusstammen eller fejl i kvantificering af TCID₅₀/ml kan have påvirket koncentrationen ved 100 % detektion.

² In silico-analyse identificerede en enkelt uoverensstemmelse i probe-oligoen for én region. På grund af placeringen af uoverensstemmelsen og 100 % homologi med den anden region forventes detektionerne ikke at blive påvirket. Nedbrydning af virusstammen eller fejl i kvantificering af TCID₅₀/ml kan have påvirket koncentrationen ved 100 % detektion.

Reaktivitets-in silico-analyse

Inklusiviteten af Aptima SARS-CoV-2 Assay blev evalueret ved hjælp af in silico-analyse af analysens målspecifikke opsamlings-oligoer, amplifikationsprimere og detektionssonder for SARS-CoV-2-målsystemerne i forhold til sekvenser tilgængelige i NCBI- og GISAID-gendatabaserne. Enhver sekvens med manglende eller uklar sekvensinformation blev fjernet fra analysen for den pågældende region. Baseret på in silico-analysen af GISAID- og NCBI-sekvenser, der er tilgængelige for SARS-CoV-2 (10 % tilfældig stikprøveudtagning af 16.553.661 millioner sekvenser frem til 31. juli 2023 og alle 508.436 sekvenser fra 1. august 2023 til 31. januar 2024) forventes Aptima SARS-CoV-2 Assay at detektere 99,98 % (2.136.815/2.137.175 sekvenser) af alle evaluerede sekvenser.

De evaluerede sekvenser omfattede problematiske afstamninger og varianter (VOC) eller varianter under undersøgelse (VUI), der kan have vigtige epidemiologiske, immunologiske eller patogene egenskaber set fra et folkesundhedsperspektiv. Alle afstamninger og varianter af folkesundhedsmæssig interesse identificeret pr. 31. januar 2024 forventes at blive detekteret. Nye sekvenser og varianter vil fortsat blive overvåget for indvirkning på detektion med Aptima SARS-CoV-2 Assay.

Analytisk specificitet og mikrobiel interferens

Analytisk specificitet (krydsreaktivitet) og mikrobiel interferens med Aptima SARS-CoV-2 Assay blev evalueret i nærvær af nært beslægtede og ikke-måltede organismer. Paneler bestående af 48 organismer (Tabel 5) blev testet i behandlet negativ klinisk NP-podnings-UTM/UTM-matrix i fravær eller tilstedeværelse af 3X LoD SARS-CoV-2. Bakterier blev testet ved 10⁶ CFU/ml,

og virus blev testet ved 10^5 TCID₅₀/ml, medmindre andet er angivet. Der blev ikke observeret krydsreaktivitet eller mikrobiel interferens for nogen af de 48 organismer, der blev testet på Aptima SARS-CoV-2 Assay ved de angivne koncentrationer. In silico-krydsreaktivitetsanalyse af 112 evaluerede GenBank-sekvenser forudsagde ingen mikrobiel interferens med krydsreaktivitet.

Tabel 5: Aptima SARS-CoV-2 analytisk specificitet og mikrobielle interferensmikroorganismer

Mikroorganisme	Koncentration ¹	Mikroorganisme	Koncentration ¹
Adenovirus 1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Adenovirus 7a	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
CMV stamme AD 169	5 x 10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella pertussis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
EBV	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Candida albicans</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Enterovirus type 71	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Human coronavirus 229E	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Human coronavirus OC43	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Human coronavirus HKU1 ²	1 x 10 ⁶ kopier/ml	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Human coronavirus NL63	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Human Metapneumovirus (hMPV)	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Influenza A	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Legionella pneumophila</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Influenza B	2 x 10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Mæslinger	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
MERS-coronavirus	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Fåresyge	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Parainfluenzavirus 1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Parainfluenzavirus 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Parainfluenzavirus 3	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Parainfluenzavirus 4	1 x 10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Pneumocystis jirovecii (PJP)</i>	1 x 10 ⁶ kerner/ml
Respiratorisk syncytialvirus	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Rhinovirus	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
SARS-coronavirus ²	1 x 10 ⁶ kopier/ml	<i>Staphylococcus epidermis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Varicella zoster-virus	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
Opsamlet human næseskylling ³ - for at repræsentere den forskelligartede mikrobielle flora i menneskets luftveje	N/A	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
		<i>Streptococcus salivaris</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml

¹ CFU = Kolonidannende enheder; TCID₅₀ = Median vævskulturinfektions dosis

² Dyrket virus og helgenom-renset nukleinsyre til human coronavirus HKU1 og SARS-coronavirus er ikke frit tilgængelige. Der blev brugt HKU1 og SARS-coronavirus IVT'er, svarende til ORF1ab-genregioner, der målrettes af analysen, til at vurdere krydsreaktivitet og mikrobiel interferens.

³ I stedet for at vurdere opsamlet human næseskylling blev der udført testning af 30 individuelle negative kliniske NP podningsprøver for at repræsentere forskelligartet mikrobiel flora i den humane luftvej.

Interferens

Interfererende endogene og eksogene stoffer (slim, helblod, potentiel medicin og håndkøbsprodukter), der kan være til stede i prøverne, blev evalueret i Aptima SARS-CoV-2 Assay. Klinisk relevante koncentrationer af potentielt interfererende stoffer blev tilsat den opsamlede klinisk negative NP-podnings-UTM/UTM-matrix og testet i fravær og tilstedeværelse af SARS-CoV-2-inaktiveret virus ved 3X LoD. Stofferne og koncentrationerne vises i Tabel 6.

Der blev ikke observeret nogen påvirkning af Aptima SARS-CoV-2 Assay præstation for nogen af stofferne ved den testede koncentration.

Tabel 6: Potentielt interfererende stoffer

Stoffets type	Stoffets navn	Aktiv ingrediens/aktive ingredienser	Højeste testkoncentration*
Endogen	Mucin	Oprenset mucinprotein	60 µg/ml
	Blod (humant)	N/A	2 % v/v
Næsespray eller dråber	Neo-Synephrine®	Phenylephrin	15 % v/v
	Anefrin	Oxymetazolin	15 % v/v
	Saltvand	Natriumklorid	15 % v/v
	Ventolin HFA ²	Salbutamol	45 ng/ml
	QVAR® Beconase AQ ²	Beclometason	15 ng/ml
Nasale kortikosteroider	Dexacort ²	Dexamethason	12 µg/ml
	Flonase	Fluticason	5 % V/V
	Nasacort	Triamcinolon	5 % V/V
	Rhinocort	Budesonid	5 % V/V
	Nasonex ²	Mometason	0,5 ng/ml
	AEROSPAN® ²	Flunisolid	9,9 µg/ml
Næsegel	Zicam® (allergidæmpende)	Luffa operculata, galphimia, glauca, histaminum hydrochloricum, svovl	5 % V/V
Halspastiller	Cepacol ekstra styrke	Benzocaine, Menthol	0,7 mg/ml
	Cold-Eeze halspastiller	Zinkgluconat	0,7 mg/ml
Antivirale lægemidler	Relenza® ²	Zanamivir	3,3 mg/ml
	TamiFlu ²	Oseltamivir	399 ng/ml
	Virazole ²	Ribavirin	10,5 µg/ml
Antibiotikum, næsesalve	Bactroban creme ²	Mupirocin	1,6 µg/ml
Antibakteriel, systemisk	Tobramycin ²	Tobramycin	33,1 µg/ml
Opløsningsmiddel-control	Vand	N/A	5 % V/V
	Dimethylsulfoxid (DMSO)	N/A	5 % V/V

¹ v/v: volumen pr. volumen

² Aktiv ingrediens testet, ikke substans

Overførselskontaminering

Raten af overførselskontaminering for Aptima SARS-CoV-2 Assay blev vurderet ved at teste paneler med høj titer bestående af SARS-CoV-2-virus i negativ klinisk NP-podnings-VTM/UTM-matrix, tilsat ved 100 TCID₅₀/ml (10.000 gange analysens LoD). Positive paneler blev testet i et skakbræt mønster, skiftevis med negative paneler. Testningen bestod af 588 negative og positive gyldige tests på tværs af tre Panther-systemer. Aptima SARS-CoV-2 Assay observerede en overførselsrate på 0 % (0/294).

Analysepræcision

Aptima SARS-CoV-2 Assay præcision inden for laboratoriet blev evalueret med et panel med 4 medlemmer bestående af virus i negativ klinisk NP-podnings-VTM/UTM-matrix. Panelet med 4 medlemmer omfattede et negativt, et stærkt negativt (0,1X LoD), et svagt positivt (1X LoD) panel og et moderat positivt (5X LoD) panel. Panelerne blev testet af to operatører ved hjælp af tre reagensslots på tre Panther-systemer over seks dage. Der blev udført to kørsler pr. operatør pr. dag, i alt 36 kørsler. Hvert af de fire paneler blev testet i tre replikater pr. kørsel, i alt 108 replikater pr. panel.

Overensstemmelsen med de forventede resultater var 100 % hos panelmedlemmerne med negativ, svagt positiv og moderat positiv. Panelmedlemmet "stærkt negativ" var 10 gange under analysens LoD, derfor forventedes en blanding af positive og negative resultater. Dette panel havde 68/108 (63 %) positive resultater. Overensstemmelse med forventede resultater for alle fire paneler er vist i Tabel 7.

Tabel 7: Overensstemmelse mellem Aptima SARS-CoV-2 Assay resultater og forventede resultater

Panelbeskrivelse	Panelsammensætning	Panelkonkl. TCID ₅₀ /ml	Forventet resultat	N-positivt	N-testet	Gennemsnitlig KRLU	Overensstemmelse med forventet (95 % CI)
Negativ	N/A	N/A	Negativ	0	108	289	100 % (96,6-100)
Stærkt negativ	0,1 x LoD	0,001	N/A	68	108	627	N/A
Svagt positiv	1,0 x LoD	0,01	Positiv	108	108	1.131	100 % (96,6-100)
Moderat positiv	5,0 x LoD	0,05	Positiv	108	108	1.147	100 % (96,6-100)

Den samlede SARS-CoV-2-signalvariabilitet målt som % CV varierede fra 2,75 % til 3,84 % hos panelmedlemmer med negativ, svagt positiv og moderat positiv. For variationskilderne havde alle seks evaluerede faktorer % CV-værdier <3,0 % som vist i Tabel 8. Panelmedlemmet med den stærkt negative værdi er 10 gange under analysens LoD, og % CV for dette panel forventes at være højere end de andre. Den højeste kilde til variation for dette panel var variation inden for kørslen.

Tabel 8: kRLU-signalvariabilitet af Aptima SARS-CoV-2 Assay et efter panelmedlem

Panel	Mellem dage		Mellem instrumenter		Mellem operatører		Mellem lots		Mellem kørsler		Inden for kørsler		I alt	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Negativ	0,91	0,31	4,97	1,72	0,0	0,0	4,04	1,40	0,0	0,0	6,75	2,33	9,35	3,23
Stærkt negativ*	30,45	4,85	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	244,08	38,91	245,97	39,21
Svagt positiv	6,46	0,57	6,74	0,60	0,0	0,0	28,10	2,48	0,0	0,0	31,77	2,81	43,43	3,84
Moderat positiv	8,53	0,74	5,59	0,49	0,0	0,0	22,98	2,00	11,06	0,96	15,59	1,36	31,59	2,75

*Panelet blev bygget til 10 gange under analysens LoD. Der forventes højere variabilitet i dette panel.
 Bemærk: I tilfælde af at variabiliteten fra nogle faktorer er numerisk negativ, vises SD og CV som 0,0.

Opsamlingsbæger – ækvivalens

Ækvivalensen mellem NP-prøver udtaget i VTM/UTM og NP- og næsepodningsprøver udtaget i RespDirect (eSTM) blev evalueret ved at teste individuelle negative prøver og konstruerede paneler fremstillet af parrede kliniske prøver udtaget fra patienter med symptomer på luftvejsinfektion eller ved at se SARS-CoV-2-screening. Konstruerede paneler blev fremstillet ved at tilsætte individuelle donorparrede NP-prøver og næsepodningsprøver til RespDirect alene med SARS-CoV-2 til 2X og 5X LoD.

Resultaterne fra de negative og konstruerede paneler viste sammenlignelig sensitivitet og specificitet mellem de to opsamlingsbægre (Tabel 9).

Tabel 9: Resultater af negative og konstruerede paneler bestående af parrede individuelle kliniske donorprøver (NP til VTM/UTM og NP/næsepodning til RespDirect), udtaget med hvert opsamlingsbæger tilsat SARS-CoV-2

Analyt	Prøvekoncentration	N pr. opsamlingsbæger	VTM/UTM-NP % Positivt	RespDirect-NP % Positivt	RespDirect-næsepodning % Positivt
Ingen (Negativ prøve)	0	150	0	0	0
SARS-CoV-2	2 x LoD	50	100	100	100
	5 x LoD	50	100	100	100

Reproducerbarhed

Aptima SARS-CoV-2 Assay reproducerbarheden blev evalueret på tre amerikanske laboratorier ved hjælp af et negativt og to positive panelmedlemmer. Testning blev udført ved brug af et analysereagenslot og seks operatører (to på hver lokation). På hvert laboratorium blev testning udført i mindst fem dage. Hver kørsel havde tre replikater af hvert panelmedlem.

Et negativt panelmedlem blev oprettet ved hjælp af opsamlede negative kliniske NP-podningsprøver i VTM/UTM bearbejdet til STM (dvs. negativ matrix). Positive panelmedlemmer blev dannet ved at tilsætte 1-2X LoD (svagt positiv) eller 3-5X LoD (moderat positiv) koncentrationer af SARS-CoV-2-inaktiveret virus til den negative matrix.

Overensstemmelsen med forventede resultater var 100 % for alle panelmedlemmer. Den samlede SARS-CoV-2-signalvariabilitet, målt som % CV, var $\leq 7,93$ % (SD mindre end eller lig med 91,35) for alle positive panelmedlemmer (Tabel 10).

Tabel 10: kRLU-signalvariabilitet af Aptima SARS-CoV-2 Assay efter panelmedlem

Panelbeskrivelse	N	Gennemsnitlig kRLU	Mellem laboratorier		Mellem operatører/kørsler ¹		Mellem dage		Inden for kørsler		I alt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Negativ	90:	286,0	27,04	9,45	25,42	8,89	0,45	0,16	6,55	2,29	37,69	13,18
SARS-CoV-2 Svag pos.	90:	1152,2	67,79	5,88	15,16	1,32	25,06	2,18	53,77	4,67	91,35	7,93
SARS-CoV-2 Mod pos.	90:	1163,7	77,30	6,64	36,60	3,15	4,10	0,35	26,67	2,29	89,68	7,71

CV = variationskoefficient, Mod = moderat, Pos = positiv, kRLU = relativ lysenhed \times 1000, SD = standardafvigelse.

¹ Mellem operatør kan forveksles med mellem kørsel. Derfor kombineres estimaterne for mellem operatør og mellem kørsel imellem operatør/kørsel.

Klinisk præstation

Der blev udført to kliniske undersøgelser. Aptima SARS-CoV-2 Assay kliniske præstation blev estimeret i prospektivt udtagne NP-prøver i klinisk forsøg 1 og i prospektivt udtagne næsepodningsprøver i klinisk forsøg 2.

Klinisk forsøg 1: Prospektivt klinisk forsøg – Nasofaryngeale podningsprøver

Dette forsøg blev udført for at demonstrere kliniske præstationskarakteristika for Aptima SARS-CoV-2 Assay i NP-podningsprøver. Et prospektivt multicenterforsøg blev udført med resterende NP-podningsprøver fra mandlige og kvindelige individer i alle aldre, der udviste tegn og/eller symptomer på luftvejsinfektion i overensstemmelse med COVID-19, influenzavirus eller RSV. Fire deltagende amerikanske pædiatriske/ungdoms-, private og/eller universitetshospitaler leverede prospektivt resterende NP-podningsprøver opbevaret i viralt transportmedium (VTM). Disse prøver blev testet på tre amerikanske lokationer med Aptima SARS-CoV-2 Assay.

Aptima SARS-CoV-2 Assay SARS-CoV-2-præstation blev evalueret ved at sammenligne resultaterne fra NP-podningsprøver i UTM/VTM med en sammensat sammenligningsalgoritme (CCA) bestående af to meget følsomme amerikanske FDA EUA SARS-CoV-2-molekylære tests og en valideret PCR efterfulgt af en bidirektionel sekventeringsanalyse (PCR/BDS). Et endeligt CCA-resultat blev tildelt, når to af de tre sammenligningsanalyseresultater var i overensstemmelse.

Ud af de 1.646 prøver, der blev inkluderet i forsøget, blev 300 indsamlet mellem juni 2020 og juli 2020, mens de resterende 1.346 blev indsamlet mellem januar 2023 og april 2023. I alt 1.646 NP-podningsprøver blev testet i gyldige Aptima SARS-CoV-2 Assay kørsler, herunder 9 (0,5 %) med indledende ugyldige resultater. Ved gentestning gav alle 1.646 prøver endelige gyldige resultater. Det endelige datasæt bestod af 1.495 evaluerbare NP-podningsprøver, herunder 1.195 (79,9 %) testet friske og 300 (20,1 %) testet efter frysning; 149 NP-podningsprøver blev udeladt af analysen på grund af forkert håndtering på laboratorierne.

Demografiske oplysninger om de 1.495 evaluerbare personer findes i Tabel 11.

Tabel 11: Oversigt over forsøgsdeltageres demografi for evaluerbare prospektivt indsamlede NP-podningsprøver

I alt		1.495
Køn	Kvinde	842 (56,3 %)
	Mand	651 (43,5 %)
	Ukendt	2 (0,1 %)
Alder (år)	Middel	33,3
	Median	29,0
	Range (område)	0-98
	<5	270 (18,1 %)
	5-21	373 (24,9 %)
	22-59	499 (33,4 %)
	≥60	353 (23,6 %)

Aptima SARS-CoV-2-anaalysens præstation med potentielle NP-podningsprøver er opsummeret i Tabel 12. Positiv procentvis overensstemmelse (PPA) blev beregnet som $100 \% \times (TP / (TP + FN))$. Sand positiv (TP) angiver, at både Aptima SARS-CoV-2 Assay og CCA havde et positivt resultat for SARS-CoV-2, og falsk negativ (FN) angiver, at Aptima SARS-CoV-2 Assay resultat var negativt, mens CCA'en var positiv. Negativ procentvis overensstemmelse (NPA) blev beregnet som $100 \% \times (TN / (TN + FP))$. Sand negativ (TN) angiver, at både Aptima SARS-CoV-2 Assay og CCA'en havde negative resultater, og falsk positiv (FP) angiver, at Aptima SARS-CoV-2 Assay resultat var positivt, mens CCA'en var negativ. NP-prøver, der opnåede afvigende resultater, blev underkastet yderligere testning med en amerikansk FDA EUA SARS-CoV-2 molekylærttest, hvis volumen tillod det.

Tabel 12: Aptima SARS-CoV-2 Assay præstation med NP-podningsprøver

NP-podningsprøvetype	Positiv procentoverensstemmelse			Negativ procentoverensstemmelse		
	TP/(TP+FN)	%	95 % KI ¹	TN/(FP+TN)	%	95 % KI ¹
Frisk ²	80/82	97,6	91,5-99,3	1107/1113	99,5	98,8-99,8
Frosset ²	44/48	91,7	80,4-96,7	251/252	99,6	97,8-99,9
Samlet	124/130 ³	95,4	90,3-97,9	1358/1365 ⁴	99,5	98,9-99,8

CI = konfidensinterval, FN = falsk negativ, FP = falsk positiv, TN = sand negativ, TP = sand positiv.

¹ CI-resultat.

² Alle friske prøver blev indsamlet i 2023. Alle frosne prøver blev indsamlet i 2020.

³ Én (1) prøve med et falsk negativt resultat testede negativ for SARS-CoV-2 med en amerikansk FDA EUA SARS-CoV-2-molekylærttest, mens 4 testede positive, og 1 havde et usikkert resultat ved brug af den samme analyse. Alle 6 prøver havde høje Ct-værdier fra komparatoranalyserne (Ct \geq 30,3) og disharmonisk opløsningsanalyse (Ct \geq 30,29), hvilket tyder på lave SARS-CoV-2-virusmængder.

⁴ Én (1) prøve med et falsk positivt resultat testede positiv for SARS-CoV-2 med en amerikansk FDA EUA SARS-CoV-2-molekylærttest, mens 5 testede negative, og 1 ikke havde noget resultat ved brug af den samme analyse.

Klinisk forsøg 2: Prospektivt klinisk forsøg – næsepodningsprøver

Dette forsøg blev udført for at demonstrere kliniske præstationskarakteristika for Aptima SARS-CoV-2 Assay i næsepodningsprøver. Den kliniske præstation af Aptima SARS-CoV-2 Assay blev evalueret ved hjælp af næsepodningsprøver indsamlet i et prospektivt, multicenter klinisk forsøg. Mænd og kvinder i alle aldre, der udviste tegn og/eller symptomer på luftvejsinfektion i overensstemmelse med COVID-19, influenzavirus eller RSV, blev inkluderet på ni geografisk og etnisk forskellige amerikanske steder i løbet af luftvejssæsonen 2022-2023. To næsepodningsprøver blev prospektivt udtaget fra hver person (i et klinisk miljø): én prøve udtaget med en syntetisk podedepind med tot af en sundhedsperson (HCP) og opbevaret i UTM/VTM; én prøve udtaget af patienten eller sundhedspersonen enten med en syntetisk podedepind med tot og opbevaret i UTM/VTM eller med RespDirect-podedepind med tot og opbevaret i et rør til direkte opsamling indeholdende eSTM (RespDirect prøvetagningssæt).

Aptima SARS-CoV-2 Assay SARS-CoV-2-præstation blev evalueret ved at sammenligne resultaterne fra næsepodningsprøver i UTM/VTM eller i eSTM med en sammensat sammenligningsalgoritme (CCA) bestående af to meget følsomme amerikanske FDA EUA SARS-CoV-2-molekylære tests og et valideret PCR/BDS-assay. Et endeligt CCA-resultat blev tildelt, når to af de tre sammenligningsanalyseresultater var i overensstemmelse.

Ud af de 2.301 tilmeldte forsøgsdeltagere opfyldte seks ikke kriterierne for deltagelse og blev trukket tilbage. I alt 2.241 prøver i UTM/VTM og eSTM fra 2.295 forsøgsdeltagere, der ikke havde udtaget testen, blev testet i gyldige Aptima SARS-CoV-2-analyseeksperter, herunder 23 (1,0 %) med initialt ugyldige resultater. Ved gentestning gav 13 prøver gyldige resultater, og 10 gav ugyldige endelige resultater, i alt 2.231 (99,6 %) prøver med gyldige endelige resultater. Yderligere 118 forsøgsdeltagere kunne ikke evalueres på grund af prøveudtagning, manglende/ugyldige Aptima-resultater eller et ukendt CCA-resultat, hvilket efterlod 2.177 personer, der kunne evalueres til præstationsanalyserne, herunder 1.159 med evaluerbare næsepodningsprøver i UTM/VTM og 1.018 med evaluerbare næsepodningsprøver i eSTM.

Demografiske oplysninger om de 2.177 evaluerbare personer findes i Tabel 13.

Tabel 13: Oversigt over forsøgsdeltageres demografi for prospektivt indsamlede næsepodningsprøver

I alt		2.177
Køn	Kvinde	1287 (59,1 %)
	Mand	890 (40,9 %)
Alder (år)	Middel	40,7
	Median	40,0
	Range (område)	0-90
COVID-19-vaccinationsstatus	Fuldt vaccineret	1451 (66,7 %)
	Delvist vaccineret	106 (4,9 %)
	Uvaccineret	601 (27,6 %)
	Ukendt	19 (0,9 %)
Antal dage siden symptomdebut	Middel	4,6
	Median	3,0
	Range (område)	0-60

Aptima SARS-CoV-2 Assay præstation med prospektive næsepodningsprøver er opsummeret i Tabel 14. PPA og NPA procentvis overensstemmelse blev beregnet som beskrevet for klinisk forsøg 1.

Tabel 14: Aptima SARS-CoV-2 Assay præstation med næsepodningsprøver

Type af næsepodning	Positiv procentoverensstemmelse			Negativ procentoverensstemmelse		
	TP/ (TP+FN)	%	95 % KI ¹	TN/ (FP+TN)	%	95 % KI ¹
UTM/VTM	138/143	96,5	92,1-98,5	992/1016	97,6	96,5-98,4
RespDirect eSTM	108/108	100	96,6-100	892/910	98,0	96,9-98,7
Samlet	246/251	98,0	95,4-99,1	1884/1926	97,8	97,1-98,4

CI = konfidensinterval, eSTM = forbedret prøvetransportmedium, FN = falsk negativ, FP = falsk positiv, TN = sand negativ, TP = sand positiv, UTM/VTM = universelt/viralt transportmedium.

¹ Score CI.

Bibliografi

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/locs/2020/outbreak-of-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-in-wuhan-china.html>. Tilgâet 24. februar, 2025.
2. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/covid/signs-symptoms/index.html>. Tilgâet 24. februar, 2025.
3. Cucinotta D. and Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
4. Verdenssundhedsorganisationen. Coronavirussygdom (COVID-19). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Tilgâet 24. februar, 2025.
5. Verdenssundhedsorganisationen. Coronavirussygdom (COVID-19). <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>. Tilgâet 24. februar, 2025.
6. **Clinical & Laboratory Standards Institute.** Document M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. CLSI-websted https://www.cdc.gov/niosh/healthcare/respiratory-protection/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/niosh/npptl/hospresptoolkit/hazardeval.html. Tilgâet 24. februar, 2025.

Kontaktoplysninger og revisionshistorik



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Landespecifikke e-mailadresser og telefonnumre til teknisk support og kundeservice findes på www.hologic.com/support.

I Den Europæiske Union skal alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med udstyret, rapporteres til producenten og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor brugeren og/eller patienten er etableret.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion, RespDirect og tilhørende logoer er varemærker og/eller registrerede varemærker tilhørende Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaber i USA og/eller andre lande. Alle andre varemærker, der måtte findes i denne indlægsseddel, tilhører deres respektive ejere.

Dette produkt kan være omfattet af et eller flere amerikanske patenter, der kan findes på www.hologic.com/patents.

©2017-2025 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

AW-32201-1901 Rev. 001
2025-09

Revisionshistorik	Dato	Beskrivelse
AW-32201-1901 Rev. 001	September 2025	• Første udgivelse