

Xpert® HCV VL Fingerstick

REF GXHCV-FS-CE-10

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2018-2022 Cepheid.

Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet

Cepheid[®], Cepheid-logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] ovat Cepheidin tavaramerkkejä, jotka on rekisteröity Yhdysvalloissa ja muissa maissa.

Kaikki muut tavamerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA VÄLITTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ NÄIDEN KÄYTTÖOHJEIDEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPEL-PERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UUDELLEENMYNTIOIKEUKSIA.

© 2018-2022 Cepheid.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Xpert[®] HCV VL Fingerstick

Vain *in vitro* -diagnostiseen käyttöön.

1 Patentoitu nimi

Xpert[®] HCV VL Fingerstick

2 Yleinen tai tavallinen nimi

HCV VL FS

3 Käyttötarkoitus

Xpert HCV VL Fingerstick (FS) -määritys on *in vitro* -käänteistranskriptio-polymeraasiketjureaktiomääritys (RT-PCR-määritys), joka on tarkoitettu hepatiitti C -viruksen (HCV) RNA:n havaitsemiseen ja kvantifiointiin ihmisen EDTA-kapillaarikokoverestä (sormenpääpisto) ja EDTA-laskimokokoverestä HCV-infektioineilta yksilöiltä käyttämällä GeneXpert[®] -instrumenttijärjestelmiä.

Xpert HCV VL FS -määritys on tarkoitettu alkuvaiheen diagnoosin tueksi yksilöille, joilla on suuri HCV-infektioriski, tai anti-HCV-positiivisille yksilöille. HCV-RNA:n havaitseminen tarkoittaa, että virus monistuu, ja on siksi todiste aktiivisesta infektiosta.

Xpert HCV VL FS -määritys on tarkoitettu antiviraalista hoitoa saavien HCV-infektioituneiden potilaiden hoidon tueksi. Testi mittaa HCV-RNA-tasoa milloin vain viremian aikana ja hoidon aikana, ja sitä voidaan käyttää hyödyksi ennustettaessa pitkä- tai lyhytkestoisia virologisia vasteita HCV-hoidolle.

Xpert HCV VL FS -määritys on tarkoitettu laboratorioammattilaisten tai erityiskoulutettujen terveydenhuollon työntekijöiden käyttöön. Tätä määritystä ei ole tarkoitettu käytettäväksi verenluovuttajan HCV-seulontatestinä.

4 Yhteenveto ja selitys

HCV on Flaviviridae-heimon jäsen ja se on tunnistettu kroonisen maksasairauden, kuten kroonisen aktiivisen hepatiitin, kirroosin ja hepatosellulaarisen karsinooman, pääaiheuttajaksi.¹ HCV-genomi on positiivinen sense-RNA-molekyyli, jolla on noin 9 500 nukleotidia.¹ Yleensä HCV tarttuu perkutaanisena altistumisena infektoidulle verelle, etupäässä suonensisäisten huumeiden käytön välityksellä, heikosti suojatuilla terveydenhuollon pistoksilla ja vastaanotettaessa seulomattomia verenluovutustuotteita. Harvemmin HCV:n on osoitettu tarttuvan perinataalisena ja seksuaalisena altistumisena.² HCV ei tavallisesti aiheuta oireita infektion akuutin vaiheen aikana, mistä syystä monien ihmisten HCV on diagnosoimatta. HCV-tartunnan saaneista noin 70 % kehittää kroonisen HCV-taudin.² Nykyään menneen tai nykyisen HCV-infektion seulonta perustuu HCV-vasta-aineiden havaitsemiseen. HCV-RNA:n esiintyminen kertoo kuitenkin parhaillaan esiintyvistä infektiosta.³ Maailmanlaajuisesti arviolta 71 miljoonalla ihmisellä on krooninen HCV, mutta näistä vain 20 % on diagnosoitu.² HCV-infektio on jakautunut ympäri maailmaa epätasaisesti ja esiintyvyys vaihtelee maiden välillä ja maan sisällä. Eniten sitä esiintyy itäisellä Välimerellä (2,3 %), Euroopassa (1,5 %), Afrikassa (1,0 %) ja <1 % muilla alueilla kuten Amerikoissa, läntisellä Tyynellämerellä ja Kaakkois-Aasiassa.² HCV voidaan parantaa viruslääkkeillä, mutta vain harvat saavat diagnoosin ja hoitoa.⁴ HCV-infektion parannuskeino (pitkäkestoiseksi virologiseksi vasteeksi määritetty, ts. HCV-RNA ei havaittavissa 12 tai 24 viikon kuluttua HCV-hoidon lopettamisesta) on nyt mahdollinen useimmille potilaille suun kautta annettavien suoraan vaikuttavien viruslääkkeiden (DAA) erittäin tehokkailla, turvallisilla ja siedetyillä yhdistelmillä, joita otetaan 8–12 viikon ajan.^{2,5}

HCV-RNA:n kvantitointi on osoittautunut hyödylliseksi HCV-hoidon antiviraalisen vasteen tehokkuuden arvioinnissa. HCV-hoidon ohjeissa suositellaan HCV-RNA:n kvantitatiivista testausta ennen viruslääkehoidon aloittamista ja 12 tai 24 viikkoa HCV-hoidon lopettamisen jälkeen.⁵

5 Toimenpiteen periaate

GeneXpert-instrumenttijärjestelmät automatisoivat ja integroivat näytteen puhdistamisen, nukleiinihapon amplifikaation sekä kohdesekvenssin havaitsemisen yksinkertaisissa tai monitahoisissa näytteissä käänteistranskriptio-PCR:llä (RT-PCR), joka käyttää fluoresenssia tutkittavan RNA:n havaitsemiseen. Järjestelmä koostuu instrumentista, henkilökohtaisesta tietokoneesta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmissä on käytettävä näytekohtaisia, kertakäyttöisiä GeneXpert-kasetteja, jotka sisältävät RT-PCR-reagenssit ja jotka isännöivät RT-PCR-prosesseja. Koska kasetit sisältävät itsessään kaiken tarvittavan, näytteiden välinen ristikontaminaatio minimoidaan. Järjestelmien yksityiskohtaiset kuvaukset ovat asianmukaisessa *GeneXpert Dx -käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -käyttöoppaassa*. HCV VL FS -määritys

sisältää reagenssit HCV-RNA:n osoittamiseen kliinisistä näytteistä sekä kaksi sisäistä kontrollia HCV-RNA:n kvantitointia varten. Sisäisiä kontrolleja käytetään myös kohteen riittävän prosessoinnin valvontaan ja inhibiittoreiden esiintymisen monitorointiin RT- ja PCR-reaktioissa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) tarkistaa reagenssin rehydraation, PCR-putken täyttymisen kasetissa, koettimen eheyden ja väriaineen stabiliteetin.

Määrittäminen on standardoitu Maailman terveysjärjestön (WHO) 4. kansainväliseen HCV-standardiin (NIBSC-koodi: 06/102).⁶

6 Reagenssit ja instrumentit

6.1 Toimitetut materiaalit



HCV VL FS -määrittämisspakausta sisältää riittävästi reagensseja 10 näytteen tai laatuvalvonnänytteen prosessointiin. Pakkauksessa on seuraavat:

HCV VL FS -määrittämisskasetit ja integroidut reaktioputket

10

- | | |
|---|--------------------------|
| • Helmi 1, helmi 2 ja helmi 3 (pakastekuivattu) | 1 kutakin kasettia kohti |
| • Lyysireagenssi (guanidiniumtiosyaniitti) | 1,0 ml kasettia kohti |
| • Huuhtelureagenssi | 0,5 ml kasettia kohti |
| • Eluutioreagenssi | 1,5 ml kasettia kohti |
| • Sitova reagenssi | 1,5 ml kasettia kohti |

CD

- Määrittämissiedosto (Assay Definition File, ADF)
- Määrittämissiedoston tuontiohjeet GeneXpert-ohjelmistoon
- Käyttöohjeet (pakkausseloste)

Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavana verkkosivustolla www.cepheid.com ja www.cepheidinternational.com **TUKI (SUPPORT)** -välilehdessä.

Huomautus

Tämän valmisteen helmässä oleva naudan seerumialbumiini (bovine serum albumin, BSA) on tuotettu ja valmistettu yksinomaan Yhdysvalloista peräisin olevasta naudan plasmasta. Eläimille ei syötetty märehäijä- tai muita eläinproteiineja; eläimet läpäisivät testauksen ennen lopettamista ja sen jälkeen. Prosessoinnin aikana ei materiaalia sekoitettu mihinkään muuhun eläinmateriaaliin.

7 Varastointi ja käsittely



- Säilytä HCV VL FS -määrittämisskasetteja ja -reagensseja 2–28 °C. Tuo kasetit huoneenlämpöön ennen käyttöä, jos niitä on säilytetty kylmässä.
- Kasetin kantta ei saa avata ennen kuin määrittäminen on valmis tekemään.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.
- Aiemmin pakastettuja kasetteja ei saa käyttää.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittanutta kasettia ei saa käyttää.

8 Tarvitettavat materiaalit, joita ei toimiteta

- GeneXpert Dx -järjestelmä tai GeneXpert Infinity -järjestelmä (tuotenumerot vaihtelevat kokoonpanon mukaan): GeneXpert-instrumentti, tietokone, jossa patentoitu GeneXpert-ohjelmistoversio 4.7b tai uudempi (GeneXpert Dx -järjestelmät) tai Xpertise 6.4b tai uudempi (Infinity-80/Infinity-48s), viivakoodinlukija ja käyttöopas
- Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin tekniseen tukeen, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.
- Valkaisuainetta tai natriumhypokloriittia
- Etanolia tai denaturoitua etanolia
- Kertakäyttöinen Minivette® POCT 100 µl K3E (osanro: MINIVETTE 100E-100, 100 rasiaa kohti)
- Kertakäyttöinen turvalansetti Super, 1,5 mm (Sarstedt osanro: 85.1018) tai vastaava

9 Varoitukset ja varotoimet



- Vain *in vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdotonta tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen. Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskuksista (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁷ ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁸
- Näytteiden tai reagenssien kontaminaation välttämiseksi suosittelemme hyviä laboratoriokäytäntöjä ja käsineiden vaihtamista näytteiden käsittelyjen välillä.
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsiteltäessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- HCV VL FS -määritysreagensseja ei saa korvata muilla reagensseilla.
- HCV VL FS -määrityksen kasetin kannen saa avata vain, kun näytettä lisätään.
- Sellaista kasettia ei saa käyttää, joka on pudotettu sen jälkeen, kun se on poistettu pakkauksesta.
- Kasettia ei saa ravistaa. Kasetin pudottaminen tai ravistaminen kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa kelpaamattomia tuloksia.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.
- ② • Jokaista näytekohtaista HCV VL FS -määrityskasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyjä kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- ② • Minivette POCT -laitteella otetaan ja siirretään vain yksi näyte. Käytettyä Minivette POCT -tuotetta ei saa käyttää uudestaan.
- Laboratoriotakkien ja käsineiden on oltava puhtaita. Käsineet on vaihdettava jokaisen näytteen prosessoinnin välillä.
- Siinä tapauksessa että työalue tai laitteisto kontaminoituu näytteistä tai kontrolleista, kontaminoitunut alue on puhdistettava perusteellisesti juuri valmistellulla 0,5-prosenttisella natriumhypokloriittiliuoksella (tai 1:10-suhteessa laimennetulla tavallisella valkaisuaineella). Pinnat on sen jälkeen pyyhittävä 70-prosenttisellä etanolilla. Työpintojen on annettava kuivua kokonaan ennen jatkamista.
- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä koskevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan.⁹

10 Kemialliset vaarat^{10,11}

- Signaalilaisana: VAROITUS
- **YK:n GHS-järjestelmän vaaralausekkeet**
 - Haitallista nieltynä
 - Aiheuttaa lievää ihoärsytystä.
 - Aiheuttaa silmä-ärsytystä.
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet**
 - **Ennaltaehkäisy**
 - Pese huolellisesti käsittelyn jälkeen.
 - **Pelastustoimenpiteet**
 - Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.
 - Jos ilmenee ihoärsytystä: Hakeudu lääkäriin.
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhto huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, jos sen voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.
 - Jos silmä-ärsytys jatkuu: Hakeudu lääkäriin.

11 Näytteen ottaminen ja varastoiminen

11.1 Kapillaarikokoveri

- Kapillaarikokoverinäytteet on otettava Minivette POCT -tuotteella sen jälkeen, kun sormenpää on punktoitu turvalansetilla (ei sisälly Cepheidin toimitukseen). Noudata valmistajan toimittamia käyttöohjeita.



- HCV VL FS -määritykseen tarvitaan 100 µl kokoverta. Minivette POCT on täytettävä kokonaan.
- Minivette POCT -tuotteella otettuja kokoverinäytteitä voidaan pitää näytteenottolaitteessa korkeintaan 15 minuuttia 5–35 °C:ssa.

11.2 Laskimokokoveri

- Laskimokokoveri otetaan steriiliin pulloon, jossa on hyytymisenestoaineena EDTA, valmistajan käyttöohjeiden mukaan.
- HCV VL FS -määritykseen tarvitaan 100 µl kokoverta.



- EDTAan otettua laskimokokoverta voidaan säilyttää steriilissä astiassa korkeintaan 6 kuukautta lämpötilan ollessa -20 °C, 72 tuntia 2–8 °C:ssa tai 24 tuntia korkeintaan 35 °C:ssa.

12 Toimenpide

12.1 Kasetin valmisteleminen

Tärkeää Aloita testi neljän tunnin sisällä siitä, kun näyte lisättiin kasettiin.

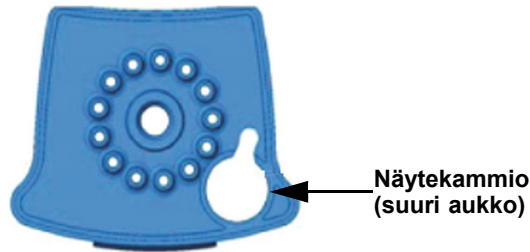
1. Käytä kertakäyttöisiä suojakäsineitä.
2. Kasetin annetaan tasaantua huoneenlämpötilaan (25±3 °C) ennen käyttöä.
3. Tarkasta kasetti vaurion varalta. Jos se on vaurioitunut, sitä ei saa käyttää.
4. Merkitse kasettiin näytetunniste.
5. Avaa kasetin kansi.
6. *Kapillaarikokoveri:*
 - A. Laita täytetty Minivette POCT (katso Kuva 1) mahdollisimman syväälle kasetin näytekammioon (katso Kuva 2).
 - B. Poista veri painamalla Minivette POCT -tuotteen mäntä varovasti alas.*Laskimokokoveri:*
 - A. Sekoita kokoveri kääntämällä astiaa ylösalaisin vähintään seitsemän (7) kertaa.
 - B. Siirrä 100 µl kokoverta mikropipetillä kasetin näytekammioon (katso Kuva 2). Varmista, että veri on näytekammion pohjalla.
 - C. Varmista 100 µl:n suuruisen määrän annostelu käyttämällä ennalta kostutettua pipetinkärkeä tai käänteispipetointitekniikkaa verinäytteen aspiroimiseksi ja jakamiseksi.

Huomautus Jos verinäytettä on pipetoitu kasettiin vähemmän kuin 100 µl, se aiheuttaa riittämättömän tilavuuden virheen (ERROR 2097), mikä estää instrumenttia ajamasta näytettä.



Kuva 1. Minivette POCT 100 µl EDTA

Huomautus Testikasetin 13 aukon sisärengasta peittävää ohutta muovikalvoa ei saa poistaa.



Kuva 2. HCV VL FS -kasetti (kuva ylhäältä)

7. Sulje kasetin kansi. Varmista, että kansi napsahtaa kunnolla paikalleen.

12.2 Testin aloittaminen

Tärkeää

Ennen testin aloittamista on varmistettava, että ohjelmistoon on tuotu HCV VL FS -määrityksen määritystiedosto (ADF).

Tässä osassa luetellaan testin ajamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*, riippuen käytössä olevan instrumentin mallista.

Huomautus

Noudatetut vaiheet voivat olla erilaisia, jos järjestelmänvalvoja on muuttanut järjestelmän oletustyönkulun.

- Kytke GeneXpert-instrumentti päälle:
 - GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä kytketään ensin instrumentti päälle ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert Dx -ohjelmisto käynnistyy automaattisesti. Jos näin ei käy, kaksoisnapsauta GeneXpert Dx -ohjelmiston pikakuvaketta Windows®-työpöydällä.
 - tai
 - GeneXpert Infinity -instrumenttia käytettäessä käynnistetään instrumentti. Xpertise™-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti. Jos näin ei käy, kaksoisnapsauta Xpertise-ohjelmiston pikakuvaketta Windows®-työpöydällä.
- Kirjaudu sisään GeneXpert-instrumenttijärjestelmä -ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanaalla.
- Valitse GeneXpert System -ikkunasta **Luo testi (Create Test)** (GeneXpert Dx) tai **Tilaukset (Orders)** ja **Tilaa testi (Order Test)** (Infinity).
- Skannaa Potilastunniste (Patient ID) (valinnainen). Jos Potilastunniste (Patient ID) näppäillään, varmista, että Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan oikein. Potilastunniste (Patient ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa.
- Skannaa tai näppäile Näytetunniste (Sample ID). Jos Näytetunniste (Sample ID) näppäillään, varmista, että Näytetunniste (Sample ID) kirjoitetaan oikein. Näytetunniste (Sample ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. Skannaa kasetti (Scan Cartridge) -valintaikkuna avautuu.
- Skannaa HCV VL FS -kasetissa oleva viivakoodi. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: Valitse määrittäminen (Select Assay), Reagenssierän tunniste (Reagent Lot ID), Kasetin sarjanro (Cartridge SN) ja Viimeinen käyttöpäivä (Expiration Date).
- Valitse **Aloita testi (Start Test)** (GeneXpert Dx) tai **Lähetä (Submit)** (Infinity). Anna salasana tarvittaessa.
- GeneXpert Infinity -instrumentin kyseessä ollen kasetti asetetaan liukuhihnalle. Kasetti ladataan automaattisesti, testi ajetaan ja sen jälkeen käytetty kasetti asetetaan jätesäiliöön.

tai

Jos käytetään GeneXpert Dx -instrumenttia:

- Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
- Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
- Odota, kunnes instrumentti avaa luukun lukon, ennen moduulin luukun avaamista ja kasetin poistamista.
- Käytetyt kasetit on hävitettävä asianmukaiseen näytteiden jätesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

13 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen- ja tulostamisohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*, riippuen käytössä olevasta instrumentista.

1. Näytä tulokset valitsemalla kuvake **Näytä tulokset (View Results)**.
2. Kun testi on tehty, näytä tulokset ja/tai laadi PDF-raporttiedosto valitsemalla **Raportti (Report)** -painike Näytä tulokset (View Results) -ikkunasta.

14 Laadunvalvonta

CONTROL

Jokainen testi sisältää näytetilavuuden riittävyyskontrollin (Sample Volume Adequacy, *SVA*), sisäisen korkean ja matalan kvantitatiivisen kontrollin (Internal Quantitative Standard High and Low, *IQS-H* ja *IQS-L*) sekä koettimen tarkistuskontrollin (Probe Check Control, *PCC*).

- **Näytetilavuuden riittävyyskontrolli (SVA):** Varmistaa, että näyte lisättiin oikein kasettiin. *SVA*-kontrolli varmistaa, että näytesäiliöön on lisätty oikea määrä näytettä. *SVA* läpäistään, jos se täyttää validoidut hyväksymiskriteerit. Jos *SVA*:ta ei läpäistä, näytölle ilmestyy **VIRHE (ERROR) 2097**, jos kasettiin on lisätty liian pieni näytemäärä. **VIRHE (ERROR) 2096** tarkoittaa, että on prosessoitu liian vähän näytettä -järjestelmä estää käyttäjää jatkamasta testiä.
- **Sisäinen korkea ja matala kvantitatiivinen kontrolli (IQS-H ja IQS-L):** *IQS-H* ja *IQS-L* ovat kaksi *HCV*:hen liittymätöntä Armored RNA® -kontrollia kuivan helmen muodossa, joka käy läpi koko *GX*-prosessin. Ne on tarkoitettu tasapainottamaan *HCV*-pitoisuus näytteen laadun ja pakkauserän ominaisuuksien kanssa. *IQS-H*- ja *IQS-L*-kontrollit havaitsevat näytteeseen liittyvän *RT-PCR*-reaktion estymisen ja toimivat täten näytteen prosessikontrolleina. *IQS-H* ja *IQS-L* läpäistään, jos ne täyttävät validoidut hyväksymiskriteerit.
- **Eräkohtaiset parametrit (LSP)** kvantifoinnissa: Jokaisessa pakkauserässä on sisäänrakennettu *LSP*, joka tuotetaan 4. WHO:n kansainväliseen *HCV*:n *NAT*-standardiin (NIBSC-koodi 06/102)⁷ jäljitettävissä olevasta *HCV*-kalibrintipaneelist ja sisäisistä kvantitatiivisista standardeista, **IQS-H ja IQS-L**. *IQS-H*:n ja *IQS-L*:n *Ct*-arvot sisällytetään parametreina yhtälöön, joka muodostaa pakkauserän *LSP*:n.
- **Koettimen tarkistuskontrolli (PCC):** Ennen *PCR*-reaktion alkamista *GeneXpert*-instrumenttijärjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä, koettimen eheyttä ja väriaineen stabiiliteettia. *PCC*-kontrolli läpäistään, jos fluoresenssisignaalit täyttävät validoidut hyväksymiskriteerit.
- **Ulkoiset kontrollit:** Hyvän laboratorioikäytännön mukaan ulkoisia kontrolleja, jotka eivät ole mukana pakkauksessa, on käytettävä soveltuvin osin paikallisten ja valtiollisten akkreditointielinten vaatimusten mukaan.

15 Tulosten tulkitseminen

GeneXpert-instrumenttijärjestelmä tulkitsee tulokset automaattisesti mitatuista fluoresenssisignaaleista ja sisällytetyistä laskenta-algoritmeista ja ne näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa (Kuva 3 ja Kuva 4). Taulukko 1 esittää mahdolliset tulokset.

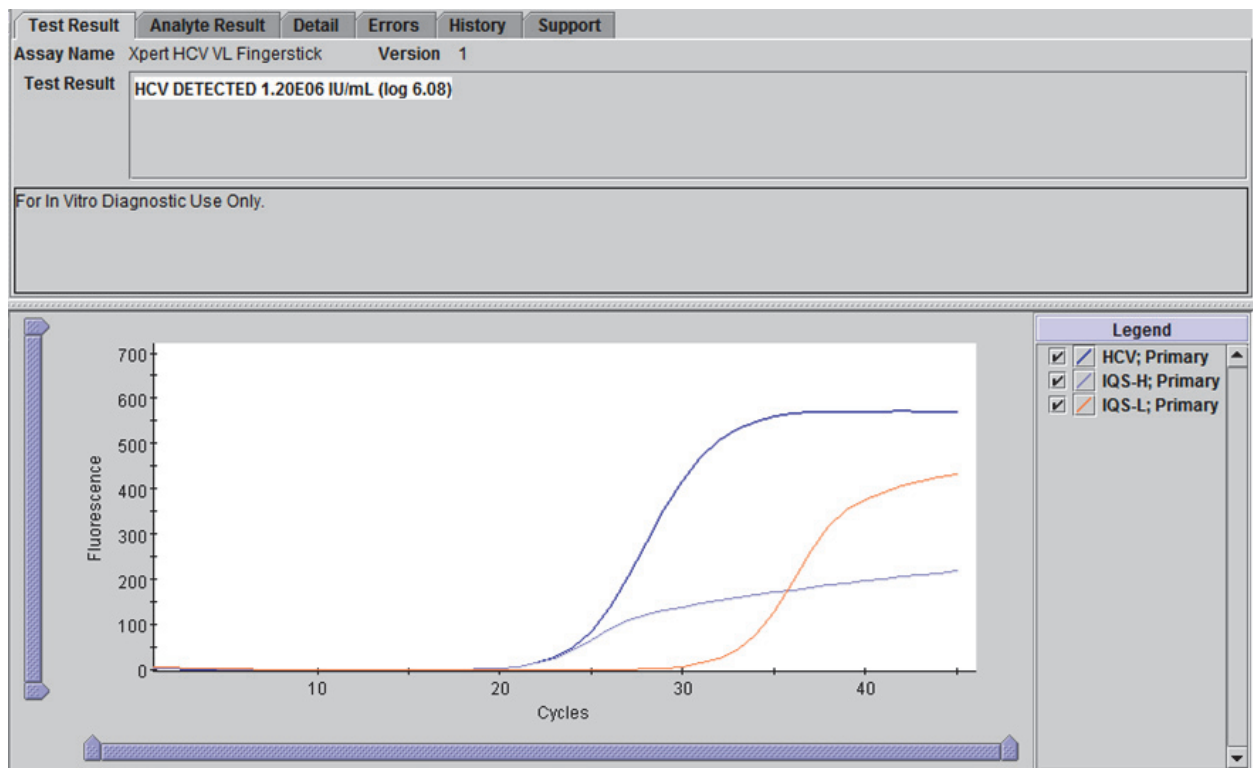
Taulukko 1. *HCV VL FS* Määrityksen tulokset ja tulkinta

Tulos	Tulkinta
HCV HAVAITTU (HCV DETECTED) XX IU/ml (log X,XX)	<i>HCV-RNA</i> :n havaittu pitoisuus on XX IU/ml (katso Kuva 3). <ul style="list-style-type: none"> • <i>HCV-RNA</i>:n titteri on määrityksen kvantitatiivisella vaihteluvälillä (100–1,00E08 IU/ml). • <i>IQS-H</i> ja <i>IQS-L</i>: LÄPÄISTY (PASS). • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
HCV HAVAITTU (HCV DETECTED) > 1,00E08 IU/ml	<i>HCV-RNA</i> :n pitoisuuden on havaittu ylittävän määrityksen kvantitatiivisen vaihteluvälin. <ul style="list-style-type: none"> • <i>IQS-H</i> ja <i>IQS-L</i>: LÄPÄISTY (PASS). • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
HCV HAVAITTU (HCV DETECTED) < 100 IU/ml	<i>HCV-RNA</i> :n pitoisuuden on havaittu alittavan määrityksen kvantitatiivisen vaihteluvälin. <ul style="list-style-type: none"> • <i>IQS-H</i> ja <i>IQS-L</i>: LÄPÄISTY (PASS). • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.

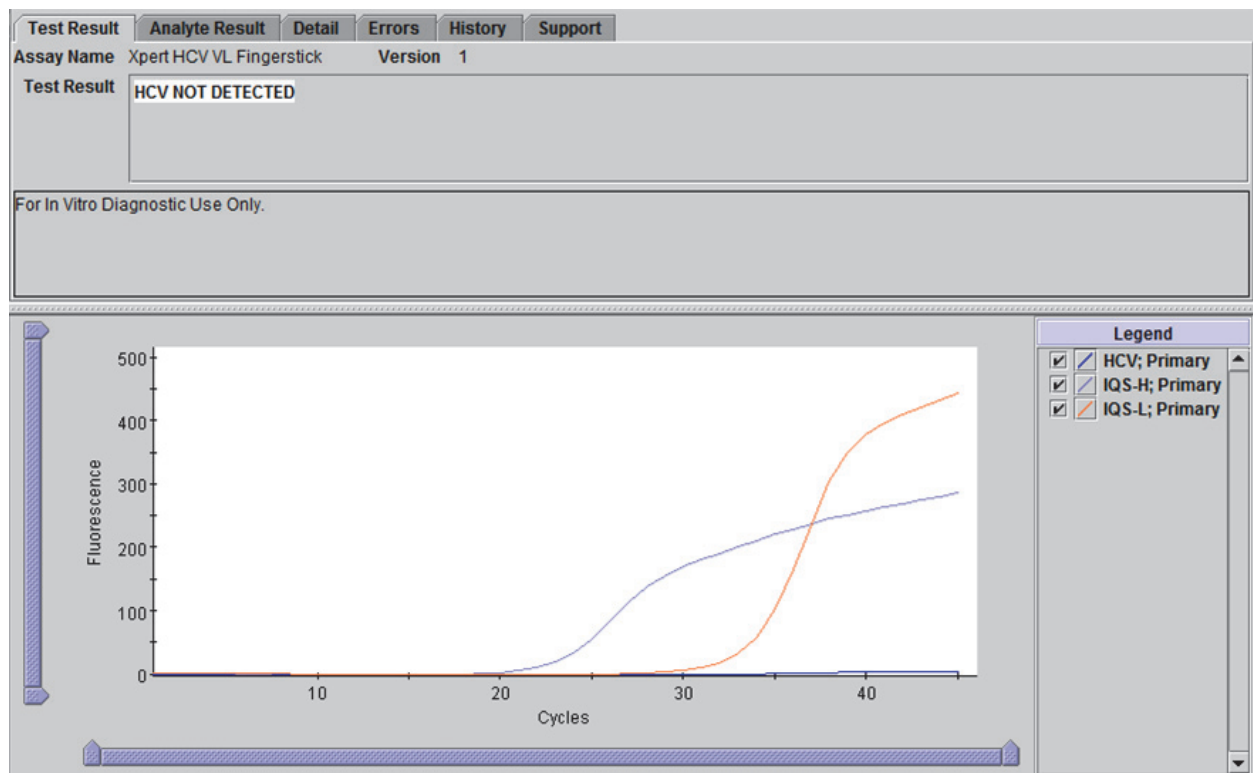
Taulukko 1. HCV VL FS Määrittämisen tulokset ja tulkinta (jatkuu)

Tulos	Tulkinta
HCV:TÄ EI HAVAITTU (HCV NOT DETECTED)	HCV-RNA:ta ei havaittu (katso Kuva 4). <ul style="list-style-type: none"> IQS-H ja IQS-L: LÄPÄISTY (PASS). Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MITÄTÖN (INVALID)	HCV-RNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi Osa 16.2 Testitoimenpiteen uusiminen-osassa annettujen ohjeiden mukaan. <ul style="list-style-type: none"> IQS-H ja/tai IQS-L: EI LÄPÄISTY (FAIL); kynnysarvot (Ct-arvot) eivät ole kelpaavan vaihteluvälin sisällä. Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
VIRHE (ERROR)	HCV-RNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi Osa 16.2 Testitoimenpiteen uusiminen-osassa annettujen ohjeiden mukaan. <ul style="list-style-type: none"> Koettimen tarkistus: EI LÄPÄISTY (FAIL)*; kaikkia tai yhtä koettimen tarkistustuloksista ei hyväksytty. <p>* Jos koettimen tarkistus läpäistään, virhe johtuu siitä, että enimmäispaineen raja ylittää kelpaavan vaihteluvälin tai kyseessä on järjestelmäkomponentin toimintahäiriö.</p>
EI TULOSTA (NO RESULT)	HCV-RNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi Osa 16.2 Testitoimenpiteen uusiminen-osassa annettujen ohjeiden mukaan. EI TULOSTA (NO RESULT) viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin.

Huomautus Määrittämisen näyttökuvat ovat vain esimerkkejä. Versionumero voi vaihdella tässä tuoteselosteessa näytetyistä näyttökuvista.



Kuva 3. HCV havaittu ja kvantifioitu



Kuva 4. HCV:tä ei havaittu

16 Testien uusinnat

16.1 Syyt testin uusimiseen

Jos yksikin seuraavassa mainituista testituloksista tulee esiin, testi on uusittava Testitoimenpiteen uusiminen -osassa (16.2) annettujen ohjeiden mukaan.

- **MITÄTÖN (INVALID)** -tulos tarkoittaa yhtä tai useampaa seuraavista:
 - IQS-H- ja/tai IQS-L-kynnysarvot eivät ole kelpaavan vaihteluvälin sisällä.
 - Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estettiin.
- **VIRHE (ERROR)** -tulos osoittaa, että määrittäminen keskeytettiin. Mahdollisia syitä ovat: näytettä lisättiin riittämätön määrä, reaktioputki täytettiin väärin, reagenssikoettimen eheysongelma havaittiin tai paineen enimmäisarja ylitettiin.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävä määrä. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin tai sähkökatkos esiintyi.

16.2 Testitoimenpiteen uusiminen

Jos testin tulos on joko **MITÄTÖN (INVALID)**, **VIRHE (ERROR)** tai **EI TULOSTA (NO RESULT)**, kyseessä olevan näytteen testi on uusittava uudella kasetilla (kasettia ei saa käyttää uudelleen).

1. Jos testattavana on kapillaarikokoveri, tarkista näytteen ottaminen, Osa 11.1 Kapillaarikokoveri.
2. Ota uusi kasetti pakkauksesta.
3. Katso Osa 12 Toimenpide, mukaan lukien Osa 12.1 Kasetin valmisteleminen ja Osa 12.2 Testin aloittaminen.

17 Menetelmän rajoitukset

- Näytteiden tai reagenssien kontaminaation välttämiseksi suosittelemme hyviä laboratorionkäytäntöjä ja käsineiden vaihtamista näytteiden käsittelyjen välillä.
- HCV VL FS -määrityksen kohdealueen harvinaiset mutaatiot voivat vaikuttaa alukkeen tai koettimen sitoutumiseen ja aiheuttaa alikvantitointia tai viruksen havaitsemisen epäonnistumisen.
- Tämän määrityksen käyttö on validoitu vain EDTAan otetuille kapillaari- ja laskimokokoverelle. Muiden testityyppien testaus saattaa antaa epätarkat tulokset.
- Tämän testin kunnollinen suorituskyky edellyttää näytteille soveltuvaa näytteenottoa, varastointia, käsittelyä ja testipaikkaan siirtämistä.
- HCV VL FS -määrityksen tuloksia on tulkittava yhdessä muiden kliinisten ja laboratoriolöydösten kanssa.
- Tekniikoiden välisistä luontaisista eroista johtuen suositellaan, että tekniikkaerojen kvantifioimiseksi käyttäjät tekevät menetelmän korrelaatiotutkimuksia laboratoriossaan, ennen kuin siirtyvät yhdestä tekniikasta toiseen.
- HCV VL FS -määrityksen negatiivinen tulos ei sulje pois sitä, että potilaalla on HCV-infektio.
- Määrittystä ei ole tarkoitettu veren-, plasman-, seerumin- tai kudosuuvutuksen HCV-seulontaan.

18 Suorituskykyominaisuudet

18.1 Havaitsemisraja

HCV VL FS -määrityksen havaitsemisraja (LoD) määritettiin HCV-genotyypeille 1–6 testaamalla seitsemän- tai kahdeksanjäseniset paneelit, jotka oli valmistettu lisäämällä HCV-positiivisia kliinisiä näytteitä tai kaupallista suurititeristä HCV-viitemateriaalia (Acrometrix HCV High Titer Control, genotyyppi 1b, Thermo Fisher Scientific, erä: RD16121511) HCV-negatiiviseen ihmisen EDTA-kokovereen. Kunkin viljelmän pitoisuus määritettiin Xpert HCV Viral Load -määrityksellä. Kalibrointi oli jäljitettävissä 4. WHO:n kansainväliseen HCV-standardiin (NIBSC-koodi 06/102).⁶ HCV-genotyypin 1a havaitsemisraja määritettiin testaamalla jokaisen kolmen reagenssierän jokainen laimennustaso 24 rinnakkaisnäytteenä kolmen päivän kuluessa. Yhteensä testattiin 72 genotyyppi 1a:n rinnakkaisnäytettä laimennustasoa kohti. HCV-genotyyppien 1b ja 2–6 havaitsemisraja määritettiin käyttämällä yksi reagenssierä, jolla testattiin kustakin laimennustasosta yhteensä 24 rinnakkaisnäytettä kolmen päivän kuluessa.

HCV-RNA-pitoisuus, joka voidaan osoittaa 95-prosenttisesti positiiviseksi, määritettiin probittiregressioanalyysillä. Taulukko 2 esittää kaikkien genotyyppien tulokset.

Taulukko 2. Probittiregressiolla saatu Xpert HCV VL FS -määrityksen havaitsemisraja

Genotyyppi	Nimellinen pitoisuus (IU/ml)	Kelpaavien rinnakkaisnäytteiden lukumäärä	Positiivisten lukumäärä	Positiivisuusprosentti (%)	Probittianalyysillä arvioitu LoD 95 %:n todennäköisyydellä (95 %:n luottamusväli)
1a	45	72	72	100 %	22 IU/ml ^a (CI 95 %: 17–27 IU/ml)
	30	72	70	97 %	
	15	72	59	82 %	
	10	72	59	82 %	
	5	72	30	42 %	
	2,5	72	9	13 %	
1b	45	24	24	100 %	23 IU/ml (CI 95 %: 18–32 IU/ml)
	30	24	23	96 %	
	15	24	19	79 %	
	10	24	18	75 %	
	5	24	13	54 %	
	2,5	24	11	46 %	

Taulukko 2. Probittiregressiolla saatu Xpert HCV VL FS -määrityksen havaitsemisraja (jatkuu)

Genotyyppi	Nimellinen pitoisuus (IU/ml)	Kelpaavien rinnakkaisnäytteiden lukumäärä	Positiivisten lukumäärä	Positiivisuusprosentti (%)	Probittianalyysillä arvioitu LoD 95 %:n todennäköisyydellä (95 %:n luottamusväli)
2b	45	24	24	100 %	13 IU/ml (CI 95 %:10–16 IU/ml)
	30	24	24	100 %	
	15	24	24	100 %	
	10	24	18	75 %	
	5	24	12	50 %	
	2,5	24	9	38 %	
3a	45	24	24	100 %	28 IU/ml (CI 95 %: 21–34 IU/ml)
	30	24	22	92 %	
	15	24	17	71 %	
	10	24	14	58 %	
	5	24	12	50 %	
	2,5	24	4	17 %	
4	45	24	24	100 %	15 IU/ml (CI 95 %: 13–20 IU/ml)
	30	24	24	100 %	
	15	24	20	83 %	
	10	24	21	88 %	
	5	24	16	67 %	
	2,5	24	8	33 %	
5	45	24	24	100 %	28 IU/ml (CI 95 %: 21–36 IU/ml)
	30	23	21	91 %	
	15	24	17	71 %	
	10	24	15	63 %	
	5	24	11	46 %	
	2,5	24	9	38 %	
6e	60	24	24	100 %	35 IU/ml (CI 95 %: 28–42 IU/ml)
	45	24	23	96 %	
	30	24	22	92 %	
	15	24	14	58 %	
	10	24	11	46 %	
	5	24	10	42 %	
	2,5	24	3	13 %	

a. Genotyyppi 1a:n suurin arvioitu LoD kunkin kolmen reagenssierän testauksen ja analyysin perusteella.

18.2 Kvantifioinnin alaraja

Kvantifioinnin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) määritetään HCV-RNA:n alhaisimmaksi pitoisuudeksi, joka kvantifioidaan hyväksyttävällä tarkkuudella ja oikeellisuudella ja joka määritetään käyttämällä analyttistä kokonaisvirhettä (Total Analytical Error, TAE) ja kahden mittauksen väliseen eroon perustuvaa lähestymistapaa. Kvantifioinnin alaraja (LLoQ) arvioitiin neljällä riippumattomalla pienititterisellä näytteellä, jotka oli testattu kolmella reagenssierällä ja 22–24 rinnakkaisnäytteellä erää kohti. Analyttinen kokonaisvirhe (TAE) arvioitiin Westgardin säännöllä CLSI-ohjeistuksen

EP17-A2¹² mukaan, kriteerin ollessa [(absoluuttinen harha) + 2 x keskihajonta $\leq 1 \log_{10}$ IU/ml]. Kahden mittauksen toteuttamistavan ero arvioitiin kriteerillä [$(2 \times \text{neliöjuuri}(2) \times \text{keskihajonta}) \leq 1 \log_{10}$ IU/ml]. Taulukko 3 esittää kunkin näytteen kvantifioinnin alaraja-analyysit (LLoQ). Tulokset osoittavat, että HCV VL FS -määritys pystyy kvantifioimaan 100 IU/ml HCV-RNA:ta hyväksyttävällä oikeellisuudella ja tarkkuudella.

Taulukko 3. Xpert HCV VL FS -määrityksen LLoQ:n määrittäminen

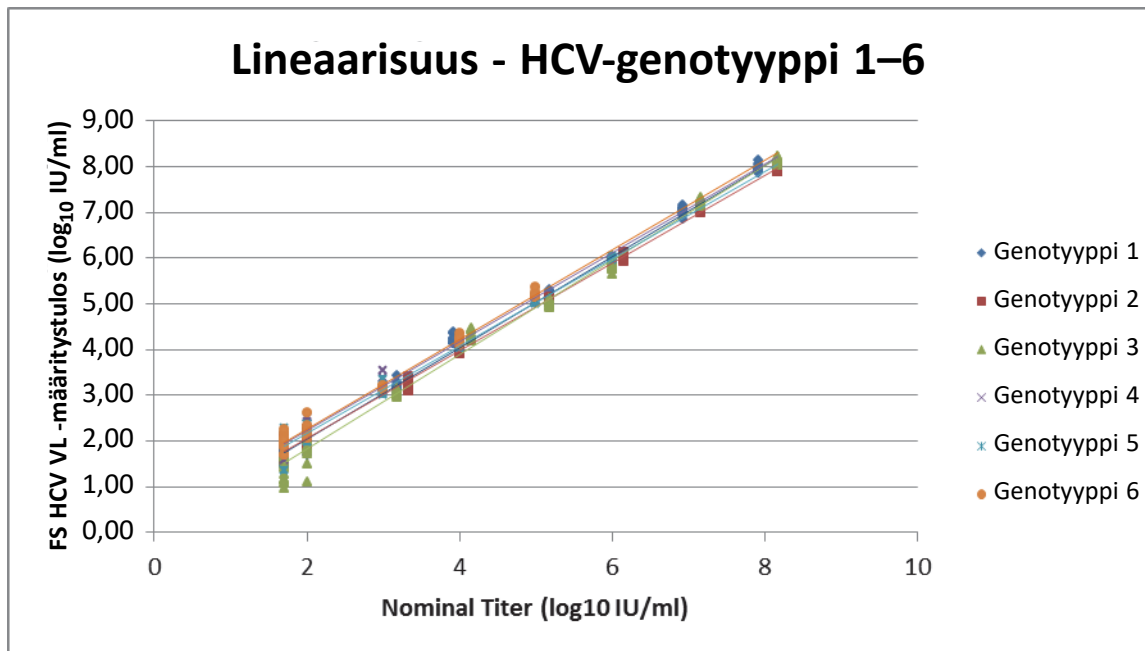
Näyte	Erä	N	HCV-pitoisuus (\log_{10} IU/ml)		Harha	Kokonaiskeskihajonta	Analyttinen kokonaisvirhe ^a	Kahden mittauksen lähestymistapa ^b
			Odotettu	Havaittu				
HCV Gt1a (Kliininen näyte nro 1)	1	24	2,00	2,16	0,16	0,23	0,61	0,64
	2	24	2,00	2,13	0,13	0,20	0,53	0,56
	3	23	2,00	2,30	0,30	0,20	0,70	0,56
	1	24	1,65	1,70	0,04	0,30	0,64	0,85
	2	24	1,65	1,62	0,03	0,26	0,55	0,74
	3	24	1,65	1,77	0,12	0,18	0,48	0,51
HCV Gt1a (Kliininen näyte nro 2)	2	24	2,00	1,90	0,10	0,23	0,56	0,65
	3	22	2,00	2,11	0,11	0,27	0,65	0,76
	4	24	2,00	1,96	0,04	0,24	0,52	0,68
HCV Gt3a (Kliininen näyte nro 3)	1	24	1,65	1,52	0,13	0,27	0,66	0,75
	2	23	1,65	1,58	0,07	0,29	0,66	0,83
	3	23	1,65	1,64	0,02	0,25	0,52	0,71

- a. Westgardin säännön mukaan laskettu analyttinen kokonaisvirhe (TAE), jossa $[TAE = |\text{harha}| + (2 \times \text{keskihajonta}) \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}]$, mikä varmistaa, että mittaus on 95 %:n todennäköisyydellä vähemmän kuin $1 \log_{10}$ IU/ml todellisesta arvosta.
- b. Kahden mittauksen lähestymistapa $[2 \times (\text{neliöjuuri}(2) \times \text{keskihajonta}) \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}]$ osoittaa, että kun ero on alle $1 \log_{10}$ IU/ml, se voidaan selittää satunnaisella mittausvirheellä.

18.3 Lineaarinen vaihteluväli ja inklusiivisuus

HCV VL FS -määrityksen lineaarisuus määritettiin HCV-genotyypeille 1–6 käyttämällä näytepaneeleja, jotka oli valmistettu lisäämällä negatiiviseen ihmisen EDTA-kokovereen HCV-positiivisia kliinisiä näytteitä tai Armored RNA -kontrollia. Kliinisen näytteen ja Armored RNA -pitoisuudet määritettiin HCV-RNA:n kvantitatiivisilla, CE-merkityillä nukleinihappotesteillä. Jokainen paneelin jäsen testattiin kuutena rinnakkaisnäytteenä paitsi jokaisen pienin pitoisuustaso (50 IU/ml), joka testattiin kahtentoista rinnakkaisnäytteenä. HCV-genotyypit 1 ja 3 testattiin käyttämällä kahta reagenssierää, kun taas muut HCV-genotyypit (2, 4, 5 ja 6) testattiin yhdellä reagenssierällä.

Kaikkien genotyyppien lineaarisuus osoitettiin CLSI-ohjeistuksen EP06-A¹³ mukaan. Kuva 5 esittää HCV-genotyyppien 1–6 tuloksia, HCV-genotyypeille 1 ja 3 esitetään poolatut tulokset.



Kuva 5. Xpert HCV VL FS -määrityksen lineaarisuus

HCV VL FS -määritys on lineaarinen vaihteluvälillä $100-1 \times 10^8$ IU/ml $R^2 > 0,99$ HCV-genotyypeille 1–3 ja HCV-genotyypeille 4–6 testattu dynaaminen vaihteluväli $R^2 > 0,98$ (Taulukko 4).

Taulukko 4. Xpert HCV VL FS -määrityksen lineaarinen regressio testatulla titterin vaihteluvälillä genotyyppiä kohti

Genotyyppi	Lineaarinen regressioyhtälö	R^2	Titterin testattu vaihteluväli \log_{10} IU/ml
1	$y = 0,9975x + 0,0603$	0,995	1,70 – 8,00
2	$y = 0,9564x + 0,1547$	0,997	1,70 – 8,00
3	$y = 1,0312x - 0,2348$	0,993	1,70 – 8,00
4	$y = 0,9683x + 0,3056$	0,986	1,70 – 5,00
5	$y = 0,9553x + 0,2645$	0,990	1,70 – 6,00
6	$y = 0,9798x + 0,2995$	0,989	1,70 – 5,00

18.4 Tarkkuus/toistettavuus

HCV VL FS -määrityksen tarkkuus/toistettavuus arvioitiin EDTA-kokoverestä käyttämällä varianssianalyysiä (analysis of variance, ANOVA) kokonaisvariانسsin arvioimiseen.

Tutkimus oli sokkoutettu monikeskustutkimus (3 tutkimuspaikkaa; 2 ulkoista ja 1 sisäinen), jolla määritettiin HCV VL FS -määrityksen varianssin pääkomponentit käyttämällä kahdeksanjäsenistä paneelia, joka koostui seitsemästä HCV-positiivisesta jäsenestä ja HCV-negatiivisesta EDTA-kokoverinäytteestä. Pienititteriset jäsenet valmistettiin käyttämällä hyvin luonnehdittua HCV-genotyyppi 1 näytettä, kun taas suurititteriset jäsenet valmistettiin käyttämällä Armored RNA HCV -genotyyppi 1 viljelmää. Jokaisessa kolmessa tutkimuskeskuksessa kaksi käyttäjää, joista toisella oli aiempaa PCR-kokemusta mutta toisella ei, testasi yhden paneelin kolmena rinnakkaisnäytteenä kaksi kertaa päivässä (vastaa kahtatoista rinnakkaisnäytettä päivässä) kuuden testauspäivän kuluessa. Käytettiin kolme HCV VL FS -määrityserää kunkin erän edustaessa kahta testauspäivää. Jokainen paneelin jäsen testattiin yhteensä 216 rinnakkaisnäytteenä. Tarkkuus ja toistettavuus arvioitiin CLSI-ohjeistuksen EP5-A3¹⁴ ja CLSI-ohjeistuksen EP15-A3¹⁵ mukaan.

HCV VL FS -määrityksen tarkkuus ja toistettavuus arvioitiin käyttämällä sisäkkäistä varianssianalyysia ehtojen ollessa tutkimuskeskus/instrumentti, erä, päivä, käyttäjä/ajo ja ajon sisäinen. Kustakin osatekijästä johtuva muuntuneiden log₁₀ HCV-pitoisuuksien keskihajonta ja vaihtelevuusprosentti laskettiin (ks. Taulukko 5).

Taulukko 5. Xpert HCV VL FS -määrityksen tarkkuus/toistettavuus

HCV-RNA-pitoisuus (log ₁₀ IU/ml)			Vaikutus kokonaisvarianssin keskihajontaan (VK %)										Koko- naistark- kuus	
			Tutkimus- keskus/ Laitos		Erä		Päivä		Käyttäjä/ ajo		Ajon sisäinen			
Odotettu	Todel- linen	N	KH	(%) ^a	KH	(%) ^a	KH	(%) ^a	KH	(%) ^a	KH	(%) ^a	KH	VK ^b
8,00	7,73	216	0,09	30,2	0,06	16,5	<0,01	<0,1	0,04	7,2	0,11	46,1	0,15	36,8
7,00	6,77	216	0,08	36,8	0,05	15,5	0,04	8,7	0,03	5,1	0,08	33,9	0,14	32,8
5,70	5,68	216	<0,01	<0,1	0,06	27,0	0,02	5,3	0,01	0,7	0,09	66,9	0,11	25,1
4,00	3,88	216	0,09	35,9	0,04	5,9	<0,01	<0,1	0,01	0,8	0,11	57,3	0,15	35,1
3,00	3,00	213 ^c	0,04	11,8	<0,01	<0,1	0,02	3,5	0,01	1,0	0,10	83,7	0,11	26,4
2,00	1,97	216	0,03	2,2	<0,01	<0,1	0,03	2,5	<0,01	<0,1	0,20	95,3	0,20	49,2

- a. (%) on varianssin osatekijän vaikutus kokonaisvarianssiin
b. "VK" on log-normaali-VK, joka on saatu seuraavasta yhtälöstä: log-normaali-VK(%) = $\sqrt{10^{[KH^2 * \ln(10)]} - 1} * 100$
VK (%) = prosentuaalinen variaatiokerroin; KH = keskihajonta; sqrt = neliöjuuri
c. Kolme näytettä, joista yksi oli **VIRHE (ERROR)**, toinen **MITÄTÖN (INVALID)**, kolmas **HCV:TÄ EI HAVAITTU (HCV NOT DETECTED)**, jätettiin pois.

Taulukko 6 esittää positiivisen yhtäpitävyyden (PPA) ja negatiivisen yhtäpitävyyden (NPA) paneelijäsenelle, jonka HCV-RNA-pitoisuus on kvantitointirajaa pienempi (ts. 1,60 log₁₀ IU/ml tai 40 IU/ml), ja paneelin yhden HCV-negatiivisen EDTA-kokoverijäsenen.

Taulukko 6. Paneelijäsenen positiivinen ja negatiivinen yhtäpitävyysprosentti kvantitointirajan alltavalla pitoisuudella

Odotettu HCV-RNA- pitoisuus	Kelpaavat tulokset saaneiden testien lukumäärä	Positiiviset tulokset	Negatiiviset tulokset	Positiivinen yhtäpitä- vyysprosentti ^a	Negatiivinen yhtäpitä- vyysprosentti ^b	luottamusväli 95 % ^c
1,60 Log ₁₀ IU/ml	215	214	1	99,5		(97,4, 99,9)
Negatiivinen	216	1	215		99,5	(97,4, 99,9)

- a. Positiivinen yhtäpitävyysprosentti = (positiivisten tulosten lukumäärä/kelpaavien testien kokonaismäärä positiivisella paneelijäsenellä) × 100
b. Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti = (negatiivisten tulosten lukumäärä/kelpaavien testien kokonaismäärä negatiivisella paneelijäsenellä) × 100
c. Wilson-Score-menetelmällä laskettu luottamusväli

18.5 Analyttinen spesifisyys (eksklusiivisuus)

HCV VL FS -määrityksen analyttinen spesifisyys arvioitiin lisäämällä potentiaalisesti ristireagoivia organismeja lisäyspitoisuudella 1×10^5 CFU/ml, kopiota/ml tai TCID₅₀/ml HCV-negatiiviseen EDTA-kokovereen ja EDTA-kokovereen, joka sisälsi 300 IU/ml HCV-viitemateriaalia (HCV-genotyyppi 1b kalibroituna WHO:n 4. kansainväliseen standardiin, NIBSC-koodi 06/102)⁶. Taulukko 7 luettelee testatut organismit. Yksikään testatuista organismeista ei osoittanut ristireagoivuutta eikä haitannut HCV VL FS -määrityksen kvantifiointia.

Taulukko 7. Analyttisen spesifisyyden organismit

Virukset		Bakteerit	Hiiva
Banzi-virus	Ihmisen papilloomavirus 16	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
Ihmisen BK-polyoomavirus	Ihmisen papilloomavirus 18	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Sytomegalovirus	Ihmisen T-solun lymfotrooppiset virustyytit 1 ja 2		
Denguevirus	St. Louis -enkafaliittivirus		
Epstein-Barrin virus	Vesirokkovirus		
A-hepatiittivirus	Vaccinia-virus		
B-hepatiittivirus	Ilheus-virus		
Herpes simplex -virus 1	Länsi-Niilin virus		
Herpes simplex -virus 2	Keltakuumevirus		
Ihmisen herpesvirus 6	Zikavirus		
Ihmisen herpesvirus 8			
Ihmisen immuunipuutosvirus 1			
Ihmisen immuunipuutosvirus 2			

18.6 Mahdollisesti haittaavat aineet

HCV VL FS -määrityksen herkkyys kohonneiden endogeenisten aineiden tasojen, autoimmuunisairausten markerien ja HCV-infektioituneille potilaille määrättyjen lääkkeiden haittaaville vaikutuksille arvioitiin. Estävät vaikutukset arvioitiin, kun läsnä oli 300 IU/ml HCV-RNA-viitemateriaalia (HCV-genotyyppi 1b, kalibroitu WHO 4. kansainväliseen standardiin, NIBSC-koodi 06/102) tai ilman sitä.⁶

Taulukko 8 esittää niiden endogeenisten aineiden kohonneet tasot, joiden ei osoitettu haittaavan HCV VL FS -määrityksen kvantifiointia eikä vaikuttavan määrityksen spesifisyyteen.

Taulukko 8. Testatut endogeeniset aineet ja pitoisuudet

Aine	Testattu pitoisuus
Albumiini	9 g/dl
Bilirubiini	20 mg/dl
Hemoglobiini	500 mg/dl
Ihmisen DNA	0,4 mg/dl
Triglyseridit	3 000 mg/dl

Taulukko 9 esittää lääkkeitä, joiden ei osoitettu haittaavan HCV VL FS -määrityksen kvantifiointia eikä vaikuttavan määrityksen spesifisyyteen, kun ne testattiin viiden lääkepoolin kolminkertaisella huipputasolla pitoisuudella.

Taulukko 9. Testatut lääkepoolit

Pooli	Lääkkeet
1	tsidovudiini, abakaviirisulfaatti, sakinaviiri, ritonaviiri, interferoni alfa-2b, ombitasviiri, paritapreviiri, dasabuviiri
2	fosamprenaviiri, ribaviriini, ledipasviiri, sofosbuviiri, daklatasviiri, simepreviiri, peginterferoni alfa-2a, peginterferoni alfa-2b
3	tenofoviirisoprosiilifumaraatti, lamivudiini, indinaviirisulfaatti, gansikloviiri, asykloviiri, valgansikloviiri-HCl
4	stavudiini, efavirentsi, lopinaviiri, enfuvirtidi, siprofloksasiini, klaritromysiini, maravirokki
5	nevirapiini, nelfinaviiri, atsitromysiini, valasikloviiri

Kun kahdentoista autoimmuunisairauksia sairastavan yksilön, jotka osoittautuivat positiivisiksi systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) suhteen ja joista seitsemän oli myös tumavasta-aineiden (ANA) suhteen positiivinen, ja kahdeksan yksilön, jotka osoittautuivat reumatekijän (RF) suhteen positiivisiksi, näytteet testattiin, se ei haitannut HCV VL FS -määrityksen kvantifiointia eikä spesifisyyttä.

18.7 Serokonversioherkkyys

HCV VL FS -määrityksen herkkyys arvioitiin testaamalla peräkkäisiä plasmanäytteitä kymmenestä serokonversiopaneelistä. Koska HCV VL FS -määritys käyttää näytetyyppinä EDTA-kokoverta, kukin plasmanäyte laimennettiin EDTA-kokovereen ennen testausta (1:3-laimennus). HCV VL FS -määritys havaitsi HCV-RNA:n 53:ssa 59 näytteestä verrattuna 22:een, jotka vähintään yksi seuraavista HCV-vasta-ainetesteistä havaitsi 59 näytteestä: Abbott ARCHITECT HCV Ab, Abbott PRISM HCV Ab, Ortho® Ver. 3.0 ELISA HCV Ab, Ortho HCV 3.0 ELISA Test System with Enhanced SAve, Ortho Vitros Eci, Siemens ADIVA Centaur. Positiivinen HCV-testitulokset tuotettiin HCV VL FS -määrityksellä testatuissa kaikissa kymmenessä paneelissa aiemmin kuin HCV-vasta-aineseulonassa. Taulukko 10 esittää serokonversioherkkyttä.

Taulukko 10. Serokonversioherkkyys HCV VL FS -määrityksellä

Paneeli nro	Näytteiden lukumäärä paneelissa	Kesto vuorokausina	Reaktiivisten paneelijäsenten lukumäärä		Vuorokautta ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen		Titteri ensimmäisellä reaktiivisella tuloksella HCV VL FS -määrityksellä (IU/ml) ^a	Vuorokausia Xpert-määrityksen ja jonkin AB-testin ensimmäisen reaktiivisen tuloksen välillä
			HCV VL FS	Vasta-ainetesti ^b	HCV VL FS	Vasta-ainetesti ^b		
PHV913	4	9	4	2	0 ^c	7	1,18E+03	7
PHV915	4	14	4	2	0 ^c	12	5,10E+01	12
PHV920M	10	35	10	9	0 ^c	7	1,19E+06	7
PHV922	6	17	6	5	0 ^c	3	1,57E+06	3
PHV924	6	88	6	3	0 ^c	59	3,81E+06	59
PHV925	5	27	5	1	0 ^c	27	1,33E+06	27
PHV926	5	14	5	1	0 ^c	14	1,13E+05	14
PHV927	5	17	4	0	4	17 ^d	6,66E+02	13
PHV928	9	50	7	0	29	50 ^d	5,40E+01	21
PHV929	6	22	3	0	14	22 ^d	2,36E+03	8

- Raakadatasta saatu titteri on monistettu kertoimella kolme (3) kokoveren laimentamisen kompensoimiseksi.
- Myyjän tietoihin perustuva vasta-ainetesti: Abbott ARCHITECT HCV Ab, Abbott PRISM HCV Ab, Ortho Version 3.0 ELISA HCV Ab, Ortho HCV 3.0 ELISA Test System with Enhanced SAve, Ortho Vitros Eci, Siemens ADIVA Centaur.
- Kaikki verinäytteet havaittiin HCV VL FS -määrityksellä.
- Kaikki verinäytteet olivat HCV-vasta-aineiden suhteen ei-reaktiivisia (perustuu myyjän antamiin tietoihin). "Vuorokautta ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen" määritetään käyttämällä viimeistä verinäytteenottopäivää.

19 Suorituskykyominaisuudet – Kliininen suorituskyky

19.1 Spesifisyys normaaleissa, terveissä verenluovuttajissa

Xpert HCV VL FS -määrityksen spesifisyys arvioitiin HCV-negatiivisilta verenluovuttajilta otetuilla 500 EDTA-kokoverinäytteellä. HCV-RNA:ta ei havaittu yhdessäkään niistä 500 näytteestä, jotka oli testattu Xpert HCV VL FS -määrityksellä, mikä osoitti 100 %:n spesifisyyttä (95 % CI = 99,2–100). Xpert HCV VL FS -määrityksen määrittämätön osuus normaaleissa ihmisverenluovuttajissa oli 1,0 % (5/505).

19.2 Kliininen suorituskyky

Xpert HCV VL FS -määrityksen suorituskyky suhteessa kvantitatiiviseen HCV-RNA-vertailumenetelmään EDTA-plasmassa arvioitiin monikeskustutkimuksella, jossa käytettiin kapillaari- ja laskimokokoverinäytteitä korkean HCV-infektorisikin ja HCV-infektioineilta yksilöiltä.

Kriteerit täyttävistä 930 tutkittavasta miespuolisia oli 621 (66,8 %) ja naispuolisia 309 (33,2 %). Keski-ikä oli 48,8 ± 12,6 vuotta ja iän vaihteluväli 18–84 vuotta.

Suorituskyky korkean riskin väestöryhmässä

Xpert HCV VL FS -määrityksen herkkyys ja spesifisyys arvioitiin käyttämällä yksilöiltä, joilla oli määritetty HCV-infektorisiki, otettuja näytteitä. Taulukko 11 esittää Xpert HCV VL FS -määrityksen, jossa käytettiin kapillaari- ja laskimokokoverinäytteitä, suorituskykyä suhteessa kvantitatiiviseen HCV-RNA-vertailumenetelmään, jossa käytettiin saman näytteen EDTA-plasmaa. Taulukko esittää myös Xpert HCV VL FS -määrityksen suorituskykyä, jossa käytettiin kapillaari- ja laskimokokoverinäytteitä, suorituskykyä suhteessa Xpert HCV VL -menetelmään, jossa käytettiin saman näytteen EDTA-plasmaa.

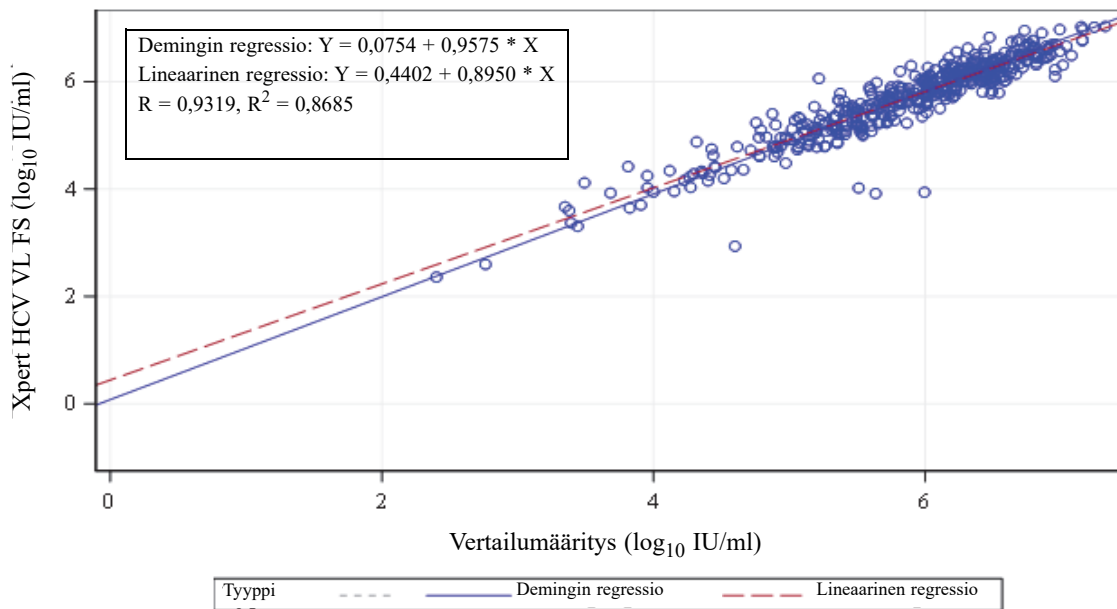
Taulukko 11. Xpert HCV VL FS -määrityksen suorituskyky vastaan kaksi HCV-RNA-vertailumenetelmää korkean HCV-riskin väestöryhmässä

	N	TP ^a	FP ^b	TN ^c	FN ^d	Herkkyys (%)	95 % CI Herkkyys (%)	Spesifisyys (%)	95 % CI Spesifisyys (%)
HCV VL FS -kapillaari vastaan vertailu (plasma)	339	54	0	283	2	96,4	87,9 – 99,0	100	98,7 – 100
HCV VL FS -laskimo vastaan vertailu (plasma)	352	55	0	295	2	96,5	88,1 – 99,0	100	98,7 – 100
HCV VL FS -kapillaari vastaan HCV VL (plasma)	339	54	0	278	7	88,5	78,2 – 94,3	100	98,6 – 100
HCV VL FS -laskimo vastaan HCV VL (plasma)	352	55	0	290	7	88,7	78,5 – 94,4	100	98,7 – 100

- a. Todellinen positiivinen
- b. Virheellinen positiivinen
- c. Todellinen negatiivinen
- d. Virheellinen negatiivinen

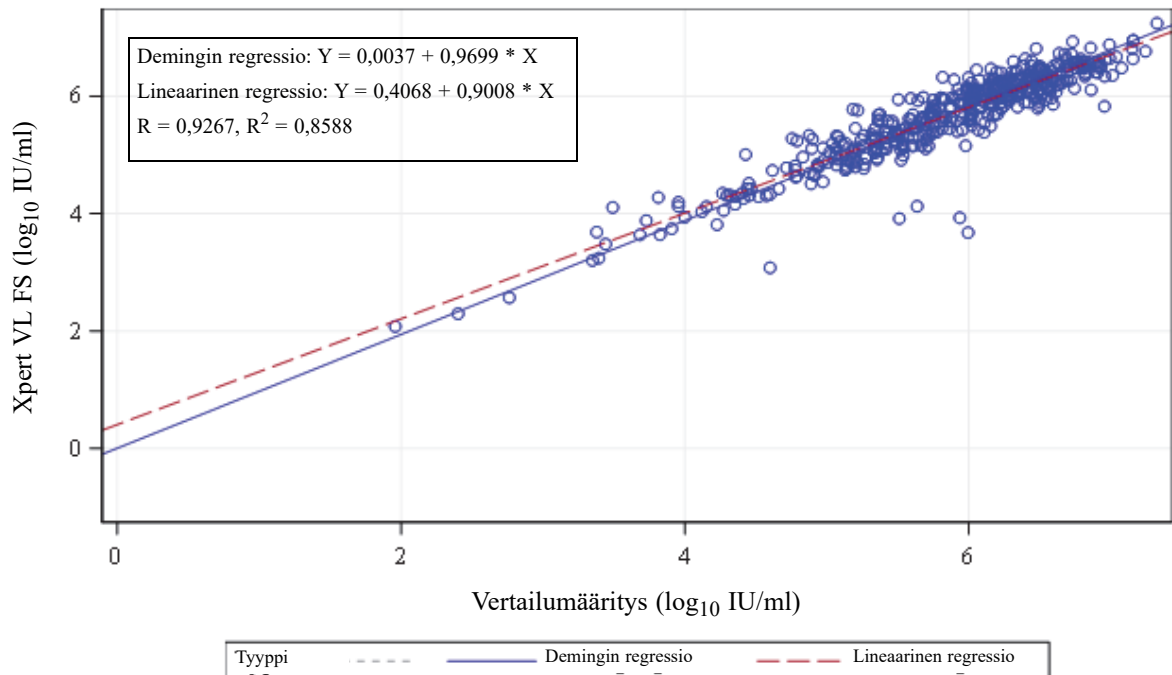
Menetelmän korrelaatio

Yhteensä 930 tutkittavasta 881 tutkittavalla oli kelpaavat testitulokset sekä kapillaarikokoverta käyttävässä Xpert HCV VL FS -määrityksessä että HCV-RNA-vertailumenetelmässä kokonaisyhtäpitävyyden ollessa 97,8 % (862/881). Näistä 881:stä 429:n tulos oli kummankin määrityksen kvantitoinnin vaihteluvälillä. Seuraava Kuva 6 esittää Deming-regressioanalyysin tuloksen.



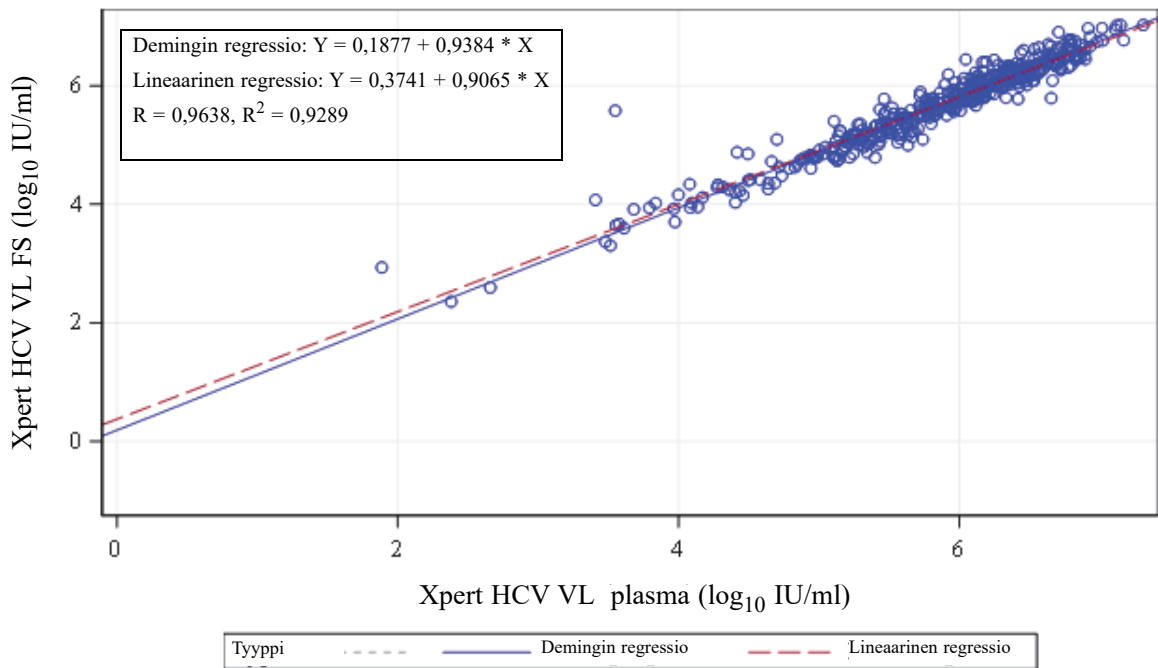
Kuva 6. Xpert HCV VL FS -määritys (kapillaarikokoveri) vastaan HCV-RNA-vertailumenetelmä (EDTA-plasma)

Yhteensä 930 tutkittavasta 920 tutkittavalla oli kelpaavat testitulokset sekä laskimokokoverta käyttävässä Xpert HCV VL FS -määrityksessä että vertailumenetelmässä kokonaisyhtäpitävyyden ollessa 97,7 % (899/920). Näistä 920:stä 447:n tulos oli kummankin määrittelyn kvantitoinnin vaihteluvälillä. Seuraava Kuva 7 esittää Deming-regressioanalyysin tuloksen.



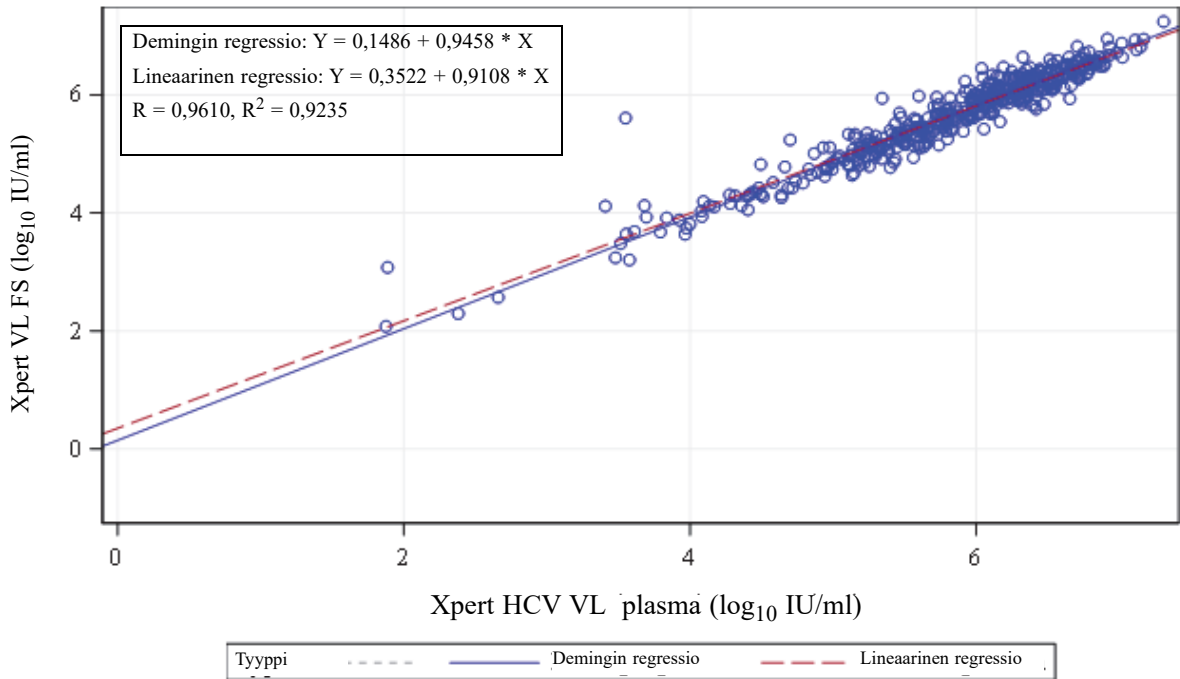
Kuva 7. Xpert HCV VL FS -määritys (laskimokokoveri) vastaan HCV-RNA-vertailumenetelmä (EDTA-plasma)

Yhteensä 930 tutkittavasta 885 tutkittavalla oli kelpaavat testitulokset sekä kapillaarikokoverta käyttävässä Xpert HCV VL FS -määrityksessä että EDTA-plasmaa käyttävässä Xpert HCV VL -määrityksessä kokonaisyhtäpitävyyden ollessa 97,4 % (862/885). Näistä 885:stä 433:n tulos oli kummankin määrittelyn kvantitoinnin vaihteluvälillä. Seuraava Kuva 8 esittää Deming-regressioanalyysin tuloksen.



Kuva 8. Xpert HCV VL FS -määritys (kapillaarikokoveri) vastaan Xpert HCV VL (EDTA-plasma)

Yhteensä 930 tutkittavasta 927 tutkittavalla oli kelpaavat testitulokset sekä laskimokokoverta käyttävässä Xpert HCV VL FS -määrityksessä että EDTA-plasmaa käyttävässä Xpert HCV VL -menetelmässä kokonaisyhtäpitävyyden ollessa 97,6 % (905/927). Näistä 927:stä 453:n tulos oli kummankin määrittelyn kvantitoinnin vaihteluvälillä. Seuraava Kuva 9 esittää Deming-regressioanalyysin tuloksen.



Kuva 9. Xpert HCV VL FS -määritys (laskimokokoveri) vastaan Xpert HCV VL (EDTA-plasma)

20 Viitteet

1. Di Bisceglie AM. *Natural history of Hepatitis C: its impact on clinical management*. Hepatology 2000; 31:1014-1018.
2. World Health Organisation. Global hepatitis report, 2017. WHO. April 2017.
3. Hepatitis C FAQs for Health Professionals, accessed March 5, 2018 at <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvqaq.htm>.
4. Hepatitis C Fact Sheet No 164 Updated October 2017, accessed March 5, 2018 at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
5. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C. J. Hepatology 2017; vol. 66:153- 194.
6. The 4th WHO International Standard for Hepatitis C Virus for Nucleic Acid Amplification Techniques (NIBSC code: 06/102). National Institute for Biological Standards and Control; 2014.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (5th edition), accessed March 5, 2018 at <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline*. Document M29 (refer to latest edition).
9. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Accessed April 20, 2018 at http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/.
10. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
11. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 CFR, part 1910, subpart Z).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures*; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach*. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2003.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *User Verification of Precision and Estimation of Bias*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP15-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.

21 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

Konsernin pääkonttori

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Yhdysvallat
Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Ranska
Puhelin: + 33 563 825 300
Faksi: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Tekninen tuki

Seuraavien tietojen on oltava käsillä ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

- tuotteen nimi
- eränumero
- instrumentin sarjanumero
- virheviestit (jos niitä on)
- ohjelmistoversio ja soveltuviissa tapauksissa tietokoneen huoltotunnisteen numero

Yhteystiedot

Yhdysvallat
Puhelin: + 1 888 838 3222
Sähköposti: techsupport@cepheid.com

Ranska
Puhelin: + 33 563 825 319
Sähköposti: support@cepheideurope.com

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Tuotenumero
	CE-merkintä – Euroopan yhdenmukaisuus
	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinällinen laite
	Ei saa käyttää uudelleen
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Huomio
	Valmistaja
	Valmistusmaa
	Sisältää riittävästi <n> testiin
	Kontrolli
	Viimeinen käyttöpäivä
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Varoitus
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuoja



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Ruotsi



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

