

GeneXpert.
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE



In vitro diagnostisk medisinsk utstyr

301-2585-NO, Rev. G
April 2023

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

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.

© 2014-2023 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], Cepheid-logoen, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land.

Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

KJØP AV DETTE PRODUKTET OVERFØRER TIL KJØPEREN EN IKKE-OVERFØRBAR RETT TIL Å BRUKE DET I SAMSVAR MED DENNE BRUKSANVISNINGEN. INGEN ANDRE RETTIGHETER OVERFØRES EKSPLISITT, IMPLISITT ELLER VED «ESTOPPEL». VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

© 2014-2023 Cepheid.

Se Revisjonshistorikk for en beskrivelse av endringer.

Xpert[®] HPV

Kun til in vitro diagnostisk bruk.

1 Proprietært navn

Xpert[®] HPV

2 Vanlig navn

Xpert HPV-test

3 Tiltenkt bruk

Xpert HPV-testen er en kvalitativ in vitro-test for deteksjon av E6/E7-regionen til virus-DNA-genomet til høyrisiko humant papillomavirus (HPV) i pasientprøver. Testen utfører multipleksamplifikasjon av mål-DNA med sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR) for 14 høyrisiko HPV-typer i en enkelt analyse. Xpert HPV identifiserer spesifikt typene HPV 16 og HPV 18/45 i to separate deteksjonskanaler og rapporterer 11 andre høyrisikotyper (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) i et poole resultat. Prøvene er begrenset til celler fra livmorhalsen tatt i PreservCyt[®] Solution (Hologic Corp.). Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution som er forbehandlet med iseddik for å lysere overskytende røde blodlegemer for cytologigjennomgang, er også validert for bruk med Xpert HPV-testen.

Indikasjoner for Xpert HPV-testen:

- Xpert HPV-testen kan brukes med en livmorhalsprøve for å vurdere tilstedeværelse eller fravær av høyrisiko HPV-typer. Denne informasjonen, sammen med legens vurdering av pasientens sykehistorie, andre risikofaktorer og profesjonelle retningslinjer, kan brukes til å styre pasientbehandling.
- Xpert HPV-testen kan brukes med en livmorhalsprøve for å vurdere tilstedeværelse eller fravær av HPV genotype 16 og 18/45. Denne informasjonen, sammen med legens vurdering av pasientens sykehistorie, andre risikofaktorer og profesjonelle retningslinjer, kan brukes til å styre pasientbehandling.

4 Oppsummering og forklaring

Vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV er hovedårsaken til livmorhalskreft og er et forstadium for cervikal intraepitelial neoplasi (CIN). Tilstedeværelse av HPV er implisert i mer enn 99 % av tilfellene av livmorhalskreft på verdensbasis.¹ HPV er et lite, nakent virus med dobbeltrådet DNA, med et genom på cirka 8000 nukleotider. Det er mer enn 150 forskjellige typer HPV, og cirka 40 typer av HPV kan infisere menneskers anogenitale slimhinner.² Det er imidlertid bare en undergruppe på cirka 14 av disse typene som anses som høyrisiko for utvikling av livmorhalskreft og dennes forstadium med lesjoner. Nylige funn antyder at typespesifikke screeningtester og -protokoller basert på DNA fra høyrisiko HPV bør konsentrere seg om HPV type 16, 18 og 45.³ På verdensbasis ble HPV type 16, 18 og 45 funnet i 75 % av alle skvamøse karsinomer, og ble bestemt å være forbundet med cirka 80 % av alle tilfeller av invasiv livmorhalskreft.^{4,5}

Merk I denne publikasjonen betyr «HPV» eller «HR HPV» «høyrisiko HPV» med mindre noe annet er angitt.

5 Prosedyrens prinsip

Xpert HPV-testen er en automatisk test for kvalitativ deteksjon og differensiering av HPV-DNA. Analysen utføres på Cepheid GeneXpert-instrumentsystemer.

GeneXpert-instrumentsystemene automatiserer og integrerer prøveprosessering, cellelysning, rensing, amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i kliniske prøver ved bruk av sanntids PCR. Systemet består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å kjøre tester og vise resultatene. Systemene krever bruk av GeneXpert-patroner til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor prøven tilsettes og PCR-prosesseringen utføres. Siden patronene er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se den relevante *operatorhåndboken for GeneXpert Dx* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity* for en fullstendig beskrivelse av systemene.

Xpert HPV-testen inkluderer reagenser for deteksjon av høyrisiko HPV. Xpert HPV-testen er designet for bruk med livmorhalsprøver tatt i PreservCyt med enten en børstelignende enhet eller en endocervikal børste/spatel-kombinasjon. Livmorhalsprøver som er forbehandlet med bestemte iseddikmetoder, kan også brukes. Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution er validert for bruk med Xpert HPV-testen. Følg produsentens instruksjoner for å ta livmorhalsprøver.

En prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC) og en probekontroll (PCC) er også inkludert i patronen. SAC-reagenser detekterer tilstedeværelse av en enkelt kopi av et humant gen og overvåker om prøven inneholder tilstrekkelig antall humane celler til å utføre en kvalitativ vurdering av HPV-status. PCC verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Kanaler som inneholder primere og prober for deteksjon av spesifikke genotyper eller poolede resultater, er som følger: «SAC; Primary» for prøvetilstrekkelighetskontrollen, «HPV 16; Primary» for HPV 16, HPV 18_45; Primary» for resultat for poolede HPV 18/45, «P3; Primary» for det poolede resultatet av enhver av HPV-typene 31, 33, 35 52 eller 58, «P4; Primary» for det poolede resultatet for en av HPV-typene 51 eller 59, og «P5; Primary» for det poolede resultatet for HPV-typene 39, 56, 66 eller 68. Se Figur 5 for et eksempel på analysens tegnforklaring.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med

Xpert HPV-testsettet (GXHPV-CE-10) inneholder nok reagenser til å prosessere 10 kvalitetskontrollprøver og/eller prøver.

Settet inneholder følgende:

Xpert HPV-patroner med integrerte reaksjonsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1 og 2 (frysetørket) • Bufferreagens 	1 av hver per patron 2,0 ml per patron
Overføringspipetter (1 ml)	10
CD	1
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinisjonsfiler (ADF) • Instruksjoner for å importere ADF i GeneXpert-programvaren • Bruksanvisning (pakningsvedlegg) 	

Merk Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com på fanen **STØTTE (SUPPORT)**.

Merk Det bovine serumalbuminet (BSA) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller annet animalsk protein ble gitt til dyrene; dyrene besto testing ante og post mortem. Det var ingen blanding av materialet med andre animalske materialer under behandlingen.

6.2 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar Xpert HPV-patroner og -reagenser ved 2–28 °C.
- Ikke åpne en patron før du er klar til å teste. Bruk patronene innen 30 minutter etter at lokket på patronen åpnes.
- Ikke bruk reagenser eller patroner som har gått ut på dato.
- Ikke bruk en patron som har lekket.

6.3 Nødvendige materialer som ikke følger med

- Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt med enten en børstelignende enhet eller en endocervikal børste/spatel-kombinasjon
- GeneXpert Dx-systemet eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin, strekkodeskanner, operatørhåndbok.
 - GeneXpert Dx-systemet: Programvareversjon 4.3 eller nyere.
 - GeneXpert Infinity-80 og Infinity-48: programvaren Xpertise versjon 6.1 eller nyere
- Riktig operatørhåndbok for GeneXpert-instrumentsystemet
- Skriver (Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.)

7 Advarsler og forholdsregler

7.1 Generelt

- Kun til in vitro diagnostisk bruk.
- Patogene mikroorganismer, inkludert hepatittvirus og humant immunsviktvirus (hiv), kan være til stede i kliniske prøver. Hånder alle biologiske prøver, inkludert brukte patroner, som om de kan overføre smittsomme agenser. Siden det ofte er umulig å vite hvilke som kan være smittsomme, skal alle biologiske prøver behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra U.S. Center for Disease Control and Prevention og Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7}
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte patroner skal anses som i stand til å overføre smittsomme agenser og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikk nasjonal eller regional avhending. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare retningslinjer for riktig avhending, skal biologiske prøver og brukte patroner avhendes i henhold WHO's (Verdens helseorganisasjons) retningslinjer for håndtering og avhending av medisinsk avfall.
- God laboratoriepraksis og bytte av hansker mellom håndtering av pasientprøver anbefales for å unngå kontaminasjon av prøver.

7.2 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

- **Prøvetaking**

Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution er validert for bruk med Xpert HPV-testen. Følg produsentens instruksjoner for å ta livmorhalsprøver.

- **Transport av prøver**

Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution kan transporteres ved 2–30 °C. Transport av HPV-prøver må overholde nasjonale og lokale forskrifter for transport av etiologiske agenser.⁸

- **Oppbevaring av prøver**

Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution kan oppbevares ved 2–30 °C i opptil seks måneder etter prøvetakingsdatoen.

7.3 Analyse/reagens

- Ikke erstatt Xpert HPV-reagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne Xpert HPV-patronens lokk før du er klar til å tilsette en prøve under testing.
- Ikke bruk en patron som har falt etter at den ble tatt ut av emballasjen.
- Ikke rist patronen. Hvis patronen ristes eller faller etter at patronen er åpnet, kan den gi ugyldige resultater.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert HPV-patron til engangsbruk brukes til å prosessere én test. Ikke gjenbruk prosesserte patroner.

- Ikke bruk en patron som er veltet etter at prøven er tilsatt.
- Bruk ren laboratoriefrakk og rene hansker. Bytt hansker mellom prosessering av hver prøve.
- Hvis arbeidsområdet eller utstyr blir kontaminert med prøver eller kontroller, rengjøres det kontaminerte området grundig med en konsentrasjon på 1:10 fortykning av vanlig klorholdig blekemiddel og deretter en løsning med 70 % etanol eller 70 % isopropanol. Tørk arbeidsflatene helt tørre før du fortsetter.

8 Kjemiske farer^{9,10}

Ingrediensene anses ikke som farlige i henhold til EU-direktiver for klassifisering og merking av stoffer eller blandinger eller GHS (globalt harmonisert system for klassifisering og merking av stoffer og blandinger).

9 Prosedyre

Før du starter disse prosedyrene, må du sørge for at GeneXpert-instrumentet kjører med GeneXpert Dx-programvare versjon 4.3 eller høyere eller Xpertise-programvare versjon 6.1 eller høyere.

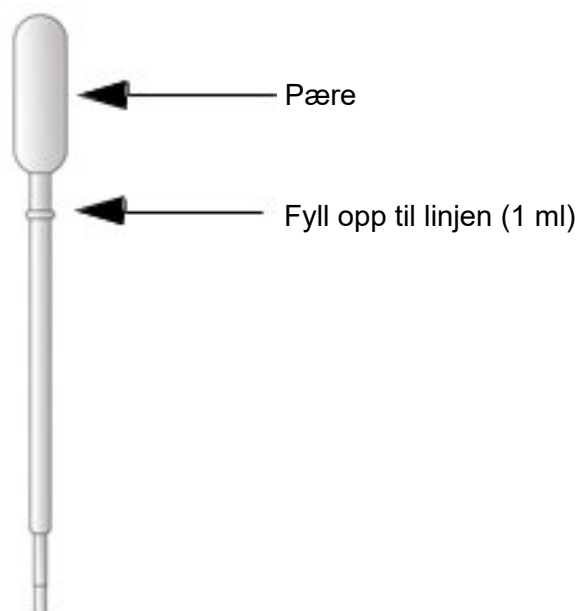
Viktig Start testen innen 30 minutter etter at patronens lokk er åpnet.

9.1 Klargjøre patronen

Slik tilsetter du prøven i Xpert HPV-patronen:

1. Sørg for at du har følgende tilgjengelig:
 - Xpert HPV-patron
 - Overføringspipette (følger med). Linjen på pipetten indikerer 1 ml fyllevolum
 - Testprøve som er riktig tatt og merket
2. Inspiser testpatronen med henblikk på skade. Ikke bruk den hvis den er skadet.
3. Åpne lokket på patronen.
4. Bland prøven ved varsomt å vende prøverøret opp ned 8 til 10 ganger, eller ved å vortex-blande kort i en vortex-blander på halv hastighet kontinuerlig i 5 sekunder.
5. Ta overføringspipetten ut av emballasjen.
6. Åpne lokket på prøverøret, klem ballongen på overføringspipetten, sett pipetten inn i røret og slipp opp ballongen for å fylle overføringspipetten til 1 ml-linjen. Se Figur 1. Sørg for at pipetten fylles, uten at det er noen luftbobler til stede.

Viktig Unngå å tilsette ekstra slim i patronen.



Figur 1. Overføringspipette og fyllemerke.

7. Tøm innholdet i pipetten i patronens prøvekommer. Se Figur 2.



Figur 2. Figur 2. Xpert HPV-patron (sett ovenfra).

8. Lukk lokket på patronen.

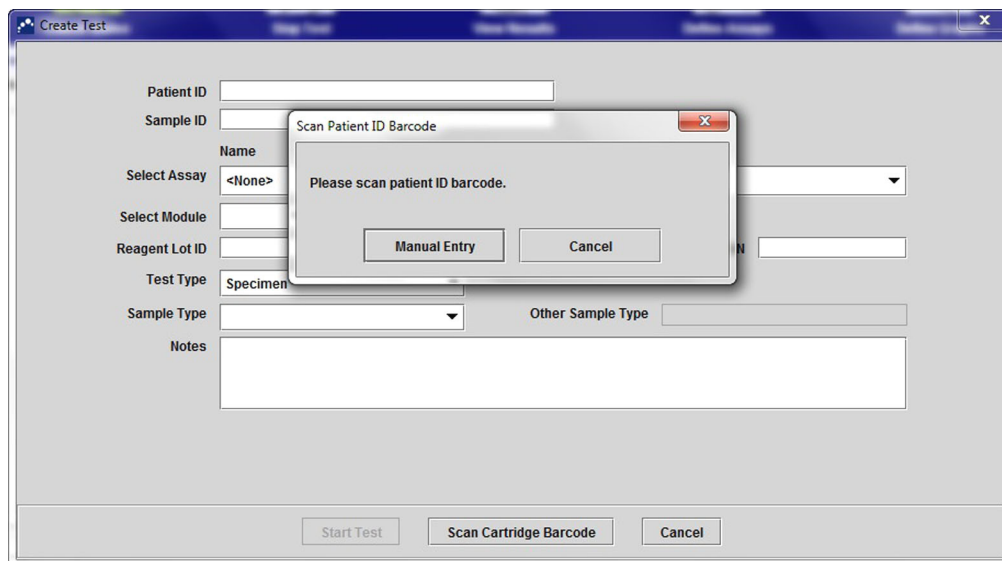
9.2 Starte testen

Viktig Sørg for at analysedefinisjonsfilene (ADF) for Xpert HPV-analysen er importert i programvaren før du starter testen. Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. Se operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet eller operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet for detaljerte instruksjoner.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

Dette avsnittet inneholder standardtrinnene for å bruke GeneXpert-systemet. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av modellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner.

- Slå på GeneXpert instrumentsystemet:
 - Hvis GeneXpert Dx-instrumentet brukes, slå først på instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
 - eller
 - Hvis GeneXpert Infinity-instrumentet brukes, slå på instrumentet. GeneXpert-programvaren starter automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows.
- Logg på programvaren til GeneXpert instrumentsystemet med ditt brukernavn og passord.
- Klikk på **Opprett test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikk på **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (Infinity) i vinduet til GeneXpert-systemet. Vinduet Opprett test (Create Test) vises. Se Figur 3.



Figur 3. Vinduet Opprett test (Create Test) i GeneXpert Dx

- Skann eller skriv inn pasient-ID-en (valgfritt). Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results).
- Skann eller skriv inn prøve-ID-en. Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results) og alle rapporter. Dialogboksen Skann patron (Scan Cartridge) vises.
- Skann strekkoden på Xpert HPV-patronen. Vinduet Opprett test (Create Test) vises. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), Patronserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

Merk

Hvis strekkoden på Xpert HPV-patronen ikke skanner, gjentar du testen med en ny patron ved å følge prosedyren i Avsnitt 14. Prosedyre for å teste på nytt.

Name	Version
Xpert HPV 16_18-45	1
Xpert HPV HR_16_18-45	1
Xpert HPV HR	1
Xpert HPV 16_18-45	1

Figur 4. Vinduet Opprett test (Create Test) i GeneXpert Dx med nedtrekksmenyen Velg analyse (Select Assay).

7. Fra nedtrekksmenyen **Velg analyse (Select Assay)** (se Figur 4) velger du den riktige analysedefinisjonsfilen (ADF) for den bestilte HPV-testen.

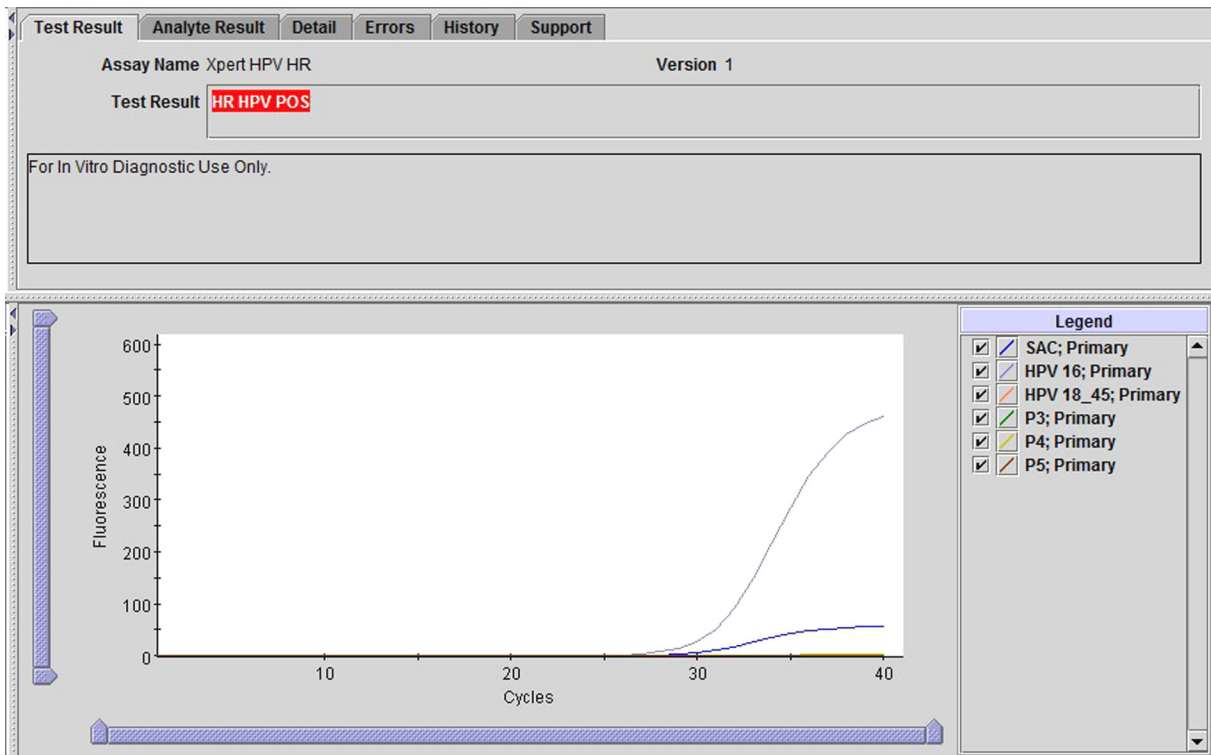
Xpert HPV-testen kan konfigureres til å bruke en hvilken som helst av de tre ADF-ene som standard etter laboratoriets ønsker. Klinikeranmodninger om betinget genotyping av HPV 16 eller HPV 18/45 kan bestilles under den genotypespesifikke HPV-testen, eller hvor indisert, kjøres som en del av en fullstendig høyrisiko og genotype-test.

- Kun høyrisiko HPV-test: Velges **Xpert HPV HR**, rapporteres et positivt eller et negativt samlet resultat for tilstedeværelse av enhver av de 14 høyrisiko HPV-typene som detekteres. Et eksempel vises i Figur 5.
- HPV 16, 18/45 genotyping-test: Velges **Xpert HPV 16_18-45**, rapporteres et positivt eller et negativt resultat for:
 - genotypen HPV 16, og for
 - HPV 18 eller HPV 45

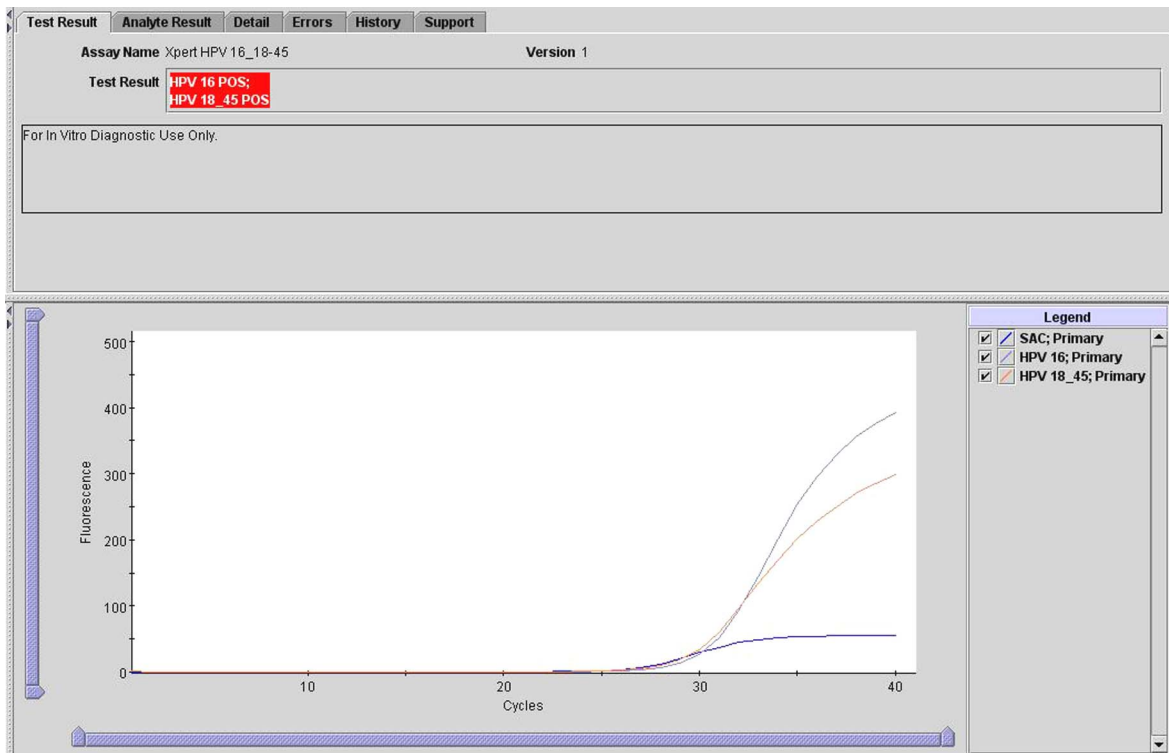
Spesifikke resultater for alle andre HPV-typer blir verken innhentet eller vist. Et eksempel vises i Figur 6.

- En kombinert høyrisiko HPV- og HPV genotype-test: Velges **Xpert HPV HR_16_18-45**, rapporteres et positivt eller et negativt resultat for HPV 16, for HPV 18/45 og for tilstedeværelse av enhver av de resterende 11 andre høyrisikotypene som «Andre HR HPV (Other HR HPV)». Et eksempel vises i Figur 7.

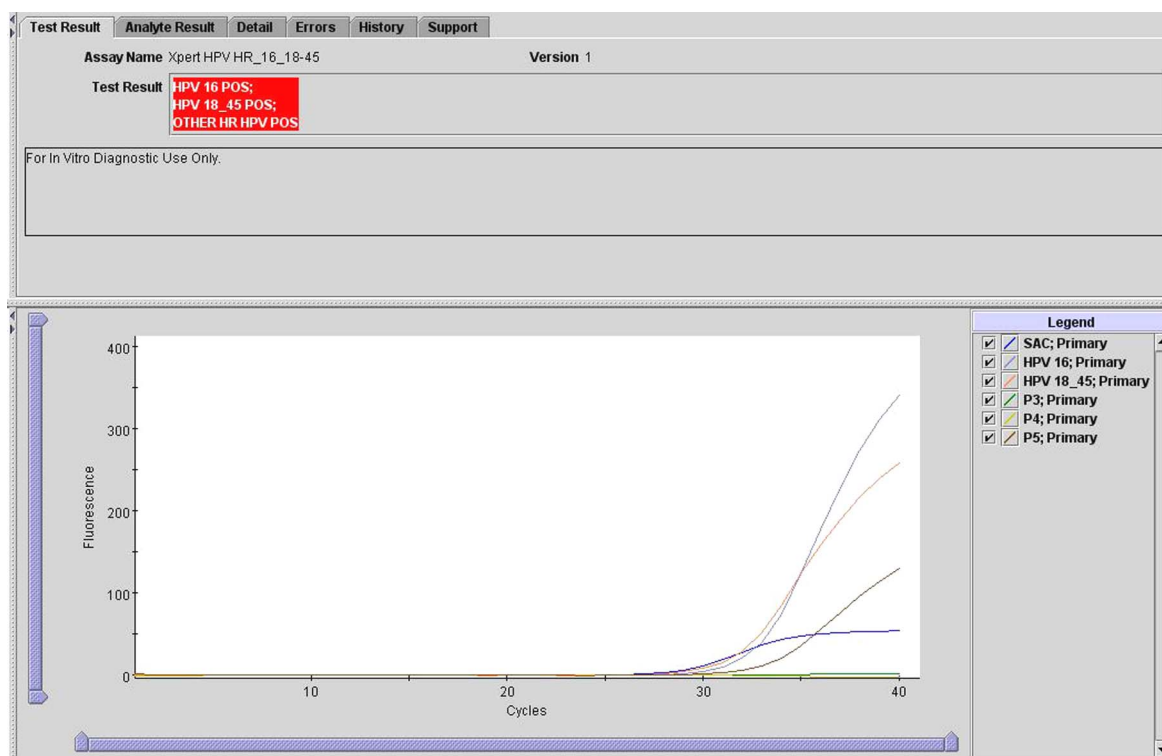
Merk Bare testresultatet for testen som er valgt på dette trinnet, vil bli innhentet når testen startes. Data som ikke innhentes, kan ikke gjenopprettes.



Figur 5. HPV HR positiv.



Figur 6. HPV 16_18-45 positiv.



Figur 7. HPV HR_16_18-45 positiv.

8. Klikk på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Legg inn passordet hvis du blir bedt om det.
9. For GeneXpert Infinity-systemet plasseres patronen på transportbåndet. Patronen blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte patronen vil plasseres i avfallsbeholderen.
eller
For GeneXpert Dx-instrumentet:
 - a. Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn patronen.
 - b. Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
 - c. Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken og fjerner patronen.
 - d. De brukte patronene skal kastes i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

Merk Tiden det tar å få et resultat, er cirka 60 minutter.

10 Vis og skrive ut resultater

Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene.

11 Kvalitetskontroll

Hver test inneholder en probekontroll (PCC) og en prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC).

- **Probekontroll (PCC):** Før PCR-reaksjonen starter, måler GeneXpert-instrumentet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningskriteriene.
- **Prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC):** SAC-reagensene detekterer tilstedeværelse av en enkelt kopi av humant gen til stede i én kopi per celle og overvåker om prøven inneholder humant DNA.
- **Eksterne kontroller:** Eksterne kontroller kan brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoner etter som det er relevant.

12 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert-instrumentsystemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises på fanen Testresultat (Test Result) i vinduet Vis resultater (View Results). Xpert HPV-testen gir testresultater for HPV-mål i henhold til resultatene og tolkningene vist i Tabell 1.

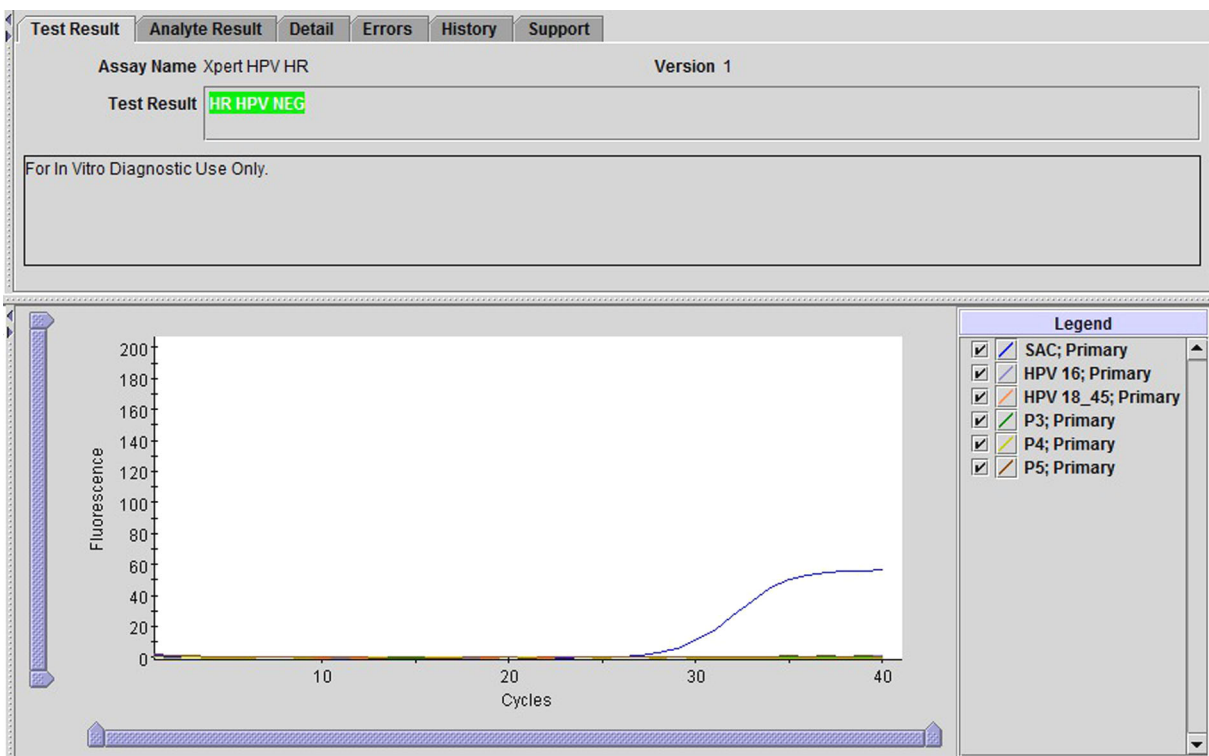
Merk Bare testresultatene for den valgte testen vil bli innhentet når testen startes.

Tabell 1. Xpert HPV-testresultater og tolkning

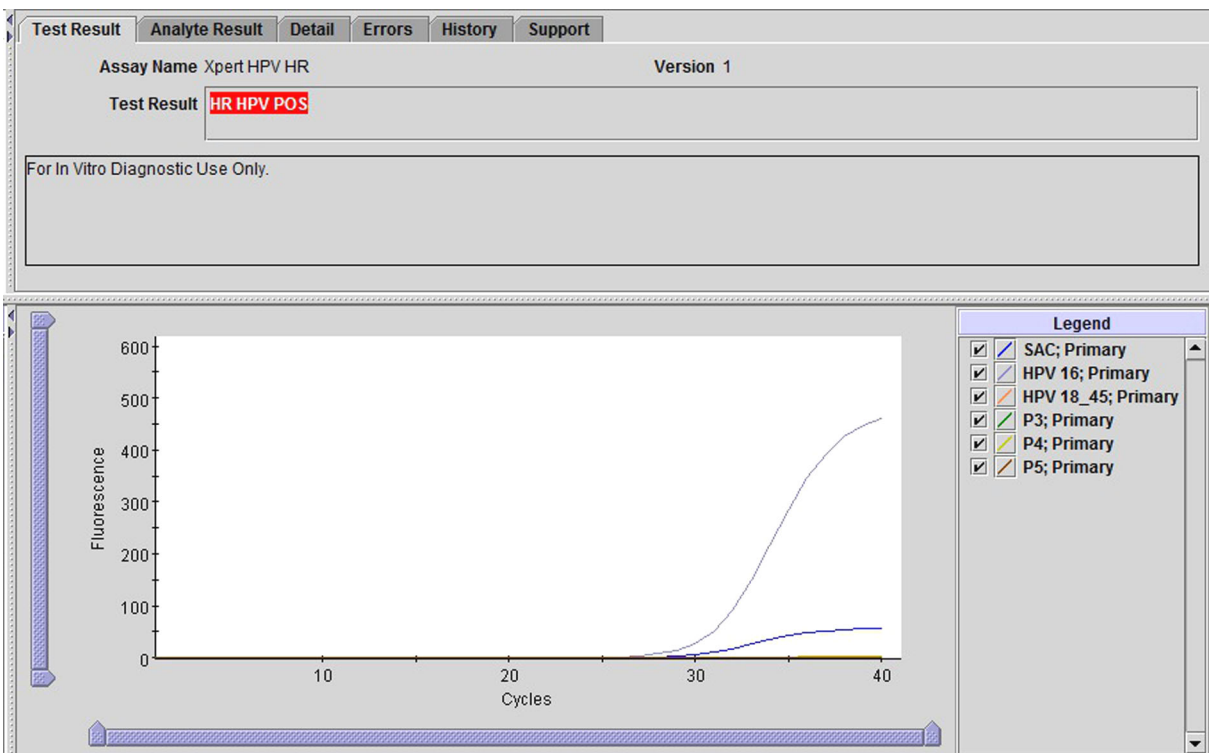
Resultat	Tolkning
HR HPV POS (HR HPV POS) Se Figur 9.	DNA for høyrisiko HPV er detektert som positivt. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for høyrisiko HPV har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi amplifikasjon av HPV-mål kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
HPV 16 POS (HPV 16 POS) Se Figur 11, Figur 13 og Figur 16.	DNA for HPV 16 er detektert som positivt. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for HPV 16 har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi amplifikasjon av HPV-mål kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS) Se Figur 14 og Figur 16.	DNA for HPV 18_45 er detektert som positivt. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for HPV 18/45 har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi amplifikasjon av HPV-mål kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
ANNET HR HPV POS (OTHER HR HPV POS) Se Figur 15 og Figur 16.	DNA for annet høyrisiko HPV er detektert som positivt. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for annet høyrisiko HPV har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi amplifikasjon av mål for annet høyrisiko HPV kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
HR HPV NEG (HR HPV NEG) Se Figur 8.	DNA for høyrisiko HPV er under deteksjonsnivået. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for høyrisiko HPV har en Ct som ikke er innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. • SAC: BESTÅTT (PASS); PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.

Resultat	Tolkning
HPV 16 NEG (HPV 16 NEG) Se Figur 10, Figur 12, Figur 14 og Figur 15.	DNA for HPV 16 er under deteksjonsnivået. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for HPV 16 har en Ct som ikke er innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. • SAC: BESTÅTT (PASS); PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG) Se Figur 10, Figur 11, Figur 12, Figur 13 og Figur 15.	DNA for HPV 18-45 er under deteksjonsnivået. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for HPV 18/45 har en Ct som ikke er innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. • SAC: BESTÅTT (PASS); PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
ANNET HR HPV NEG (OTHER HR HPV NEG) Se Figur 12, Figur 13 og Figur 14.	DNA for annet høyrisiko HPV er under deteksjonsnivået. <ul style="list-style-type: none"> • DNA-målet for annet høyrisiko HPV har en Ct som ikke er innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. • SAC: BESTÅTT (PASS); PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 17.	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for HPV kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14. Prosedyre for å teste på nytt. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: IKKE BESTÅTT (FAIL); SAC Ct er ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt er under terskelinnstillingen. • PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
FEIL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for HPV kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14. Prosedyre for å teste på nytt. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • PCC: IKKE BESTÅTT (FAIL)*; alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått. * Hvis probekontrollen ble bestått, er feilen forårsaket av at maksimal trykkgrense overskrider godkjenningsområdet, eller av en systemkomponentsvikt.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for HPV kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14. Prosedyre for å teste på nytt. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strøbrudd. <ul style="list-style-type: none"> • HPV: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SAC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • PCC: IR (ikke relevant) (NA (not applicable))

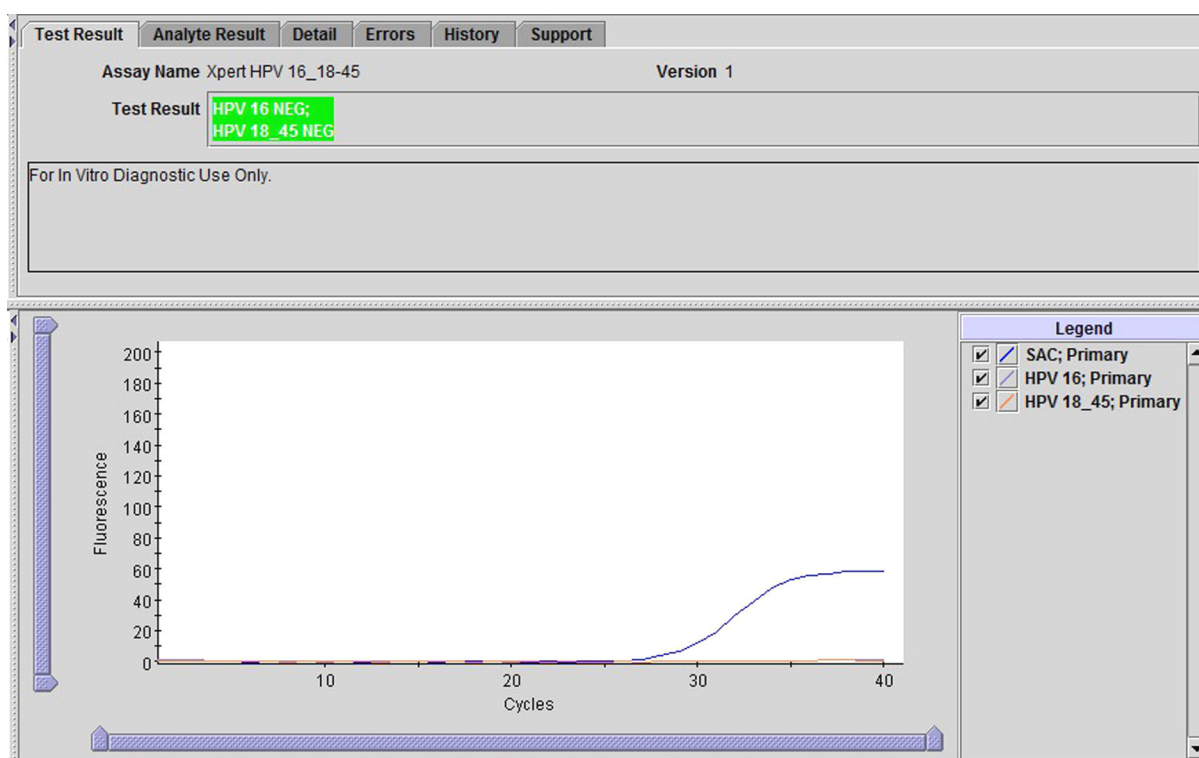
Merk Skjermene vist i dette avsnittet gjenspeiler eksempler på bruk av de tre testene. Figur 8 og Figur 9 bruker Xpert HPV HR, Figur 10 og Figur 11 bruker Xpert HPV 16_18-45, og Figur 12 til Figur 14 bruker Xpert HPV HR_16_18-45 fra nedtrekksmenyen. (Se Avsnitt 9.2. Starte testen og nedtrekksmenyen illustrert i Figur 4).



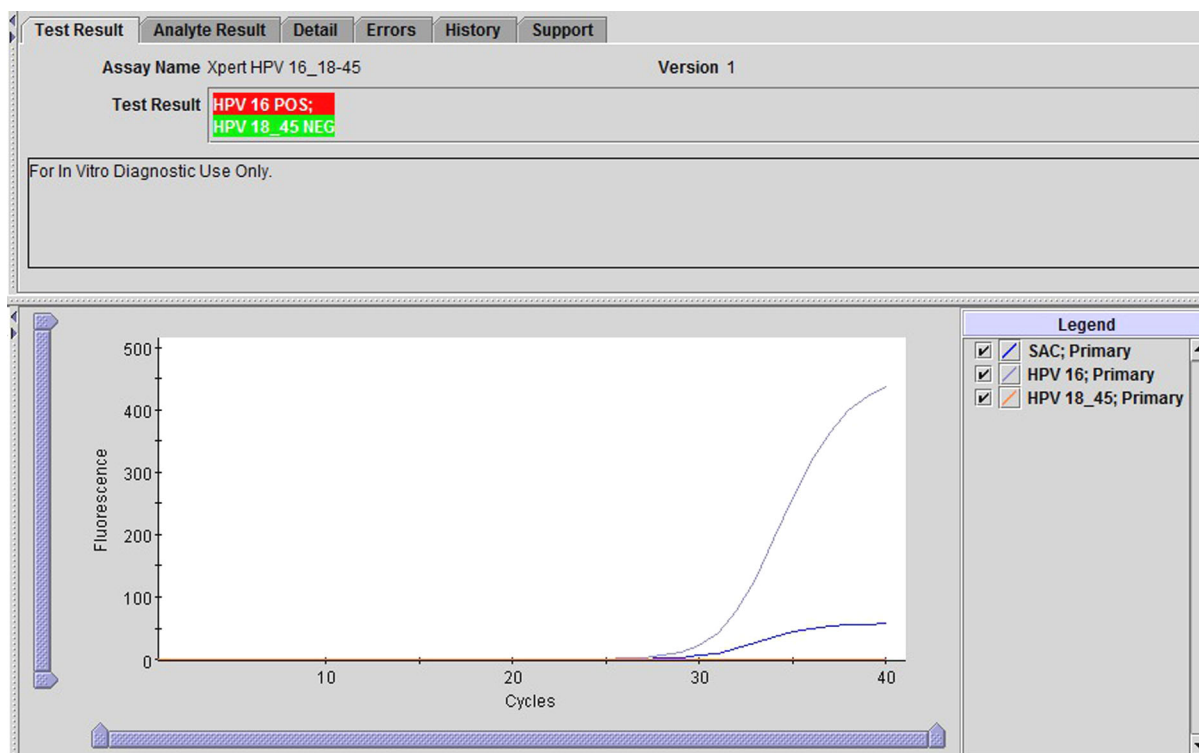
Figur 8. Høyrisiko HPV negativt (resultat med Xpert HPV HR).



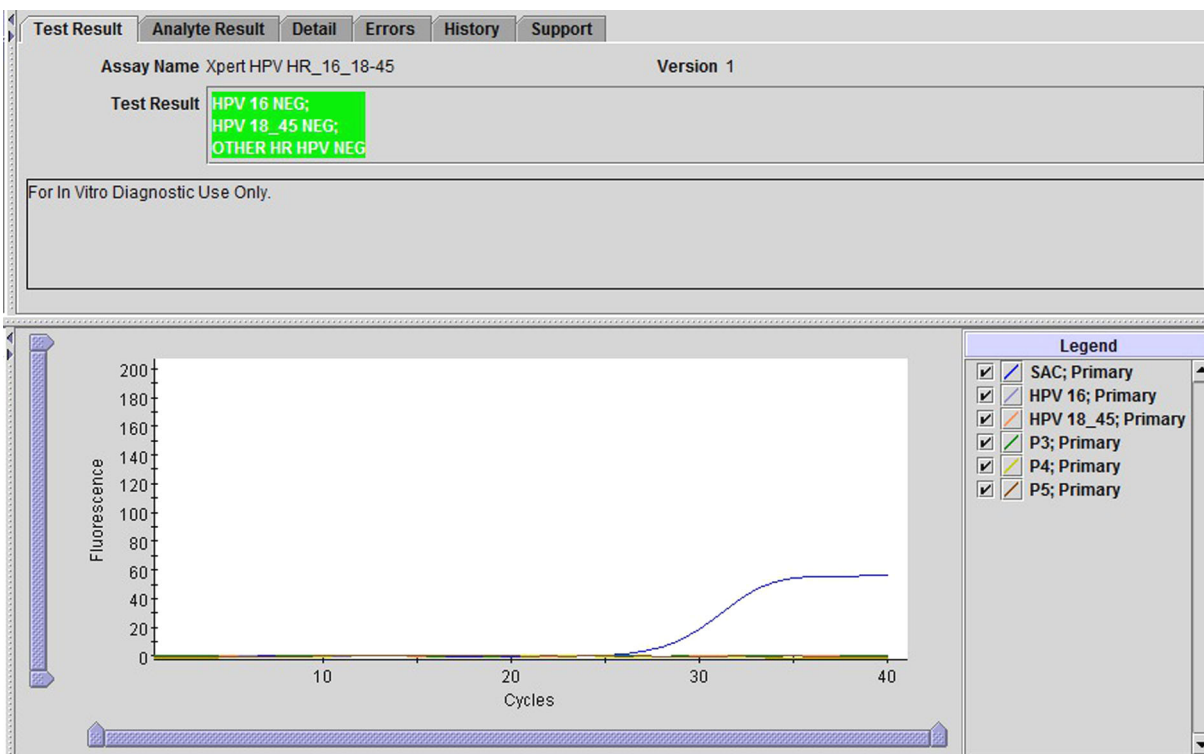
Figur 9. Høyrisiko HPV positivt (resultat med Xpert HPV HR).



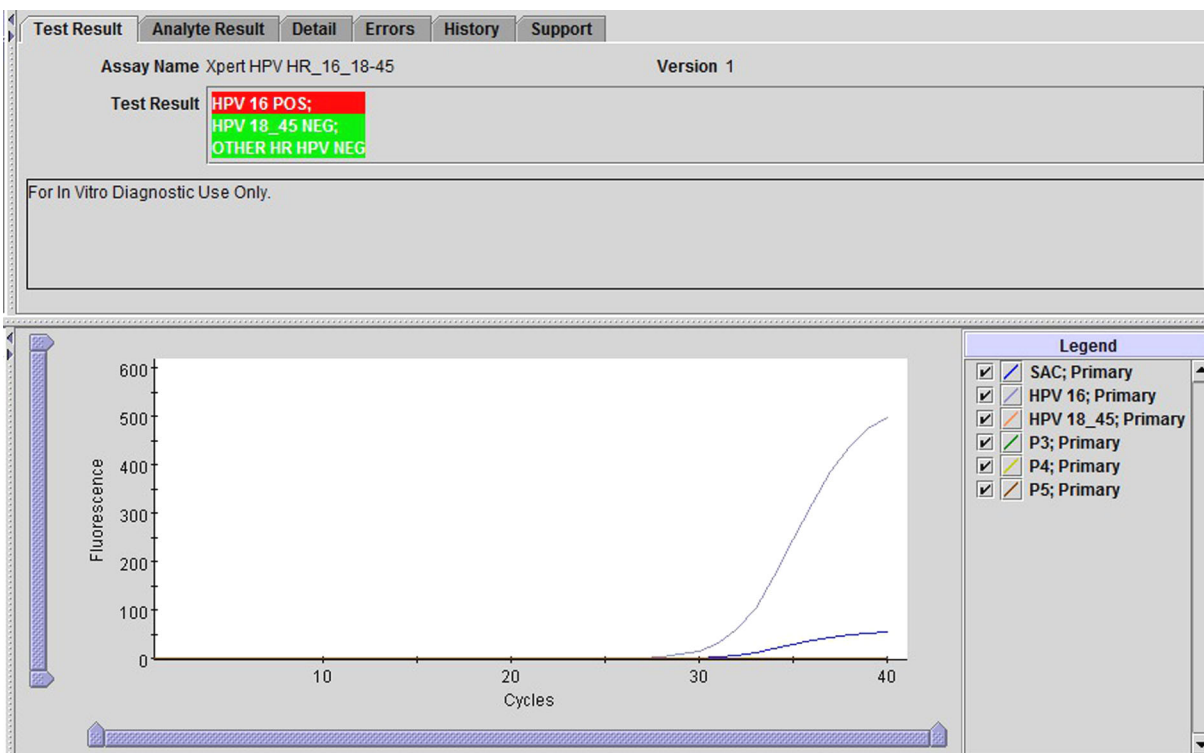
Figur 10. HPV 16 negativt; HPV 18-45 negativt (resultat med Xpert HPV 16_18-45).



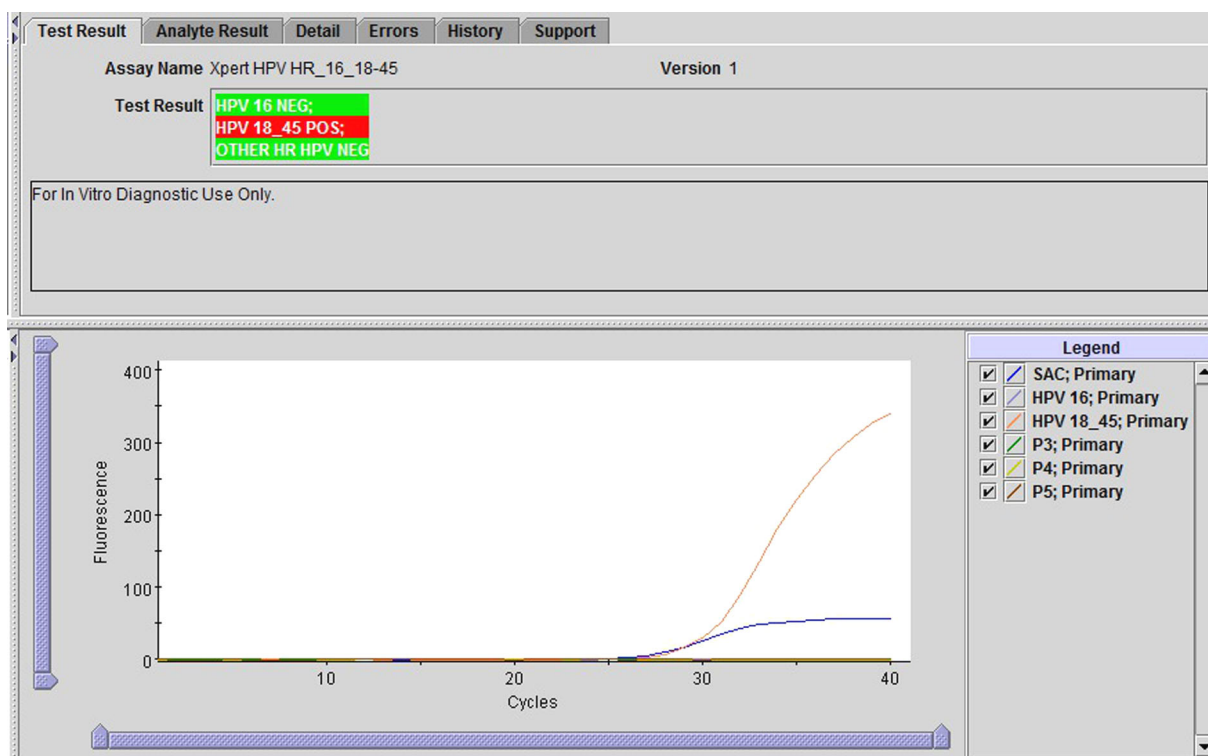
Figur 11. HPV 16 positivt; HPV 18-45 negativt (resultat med Xpert HPV 16_18-45).



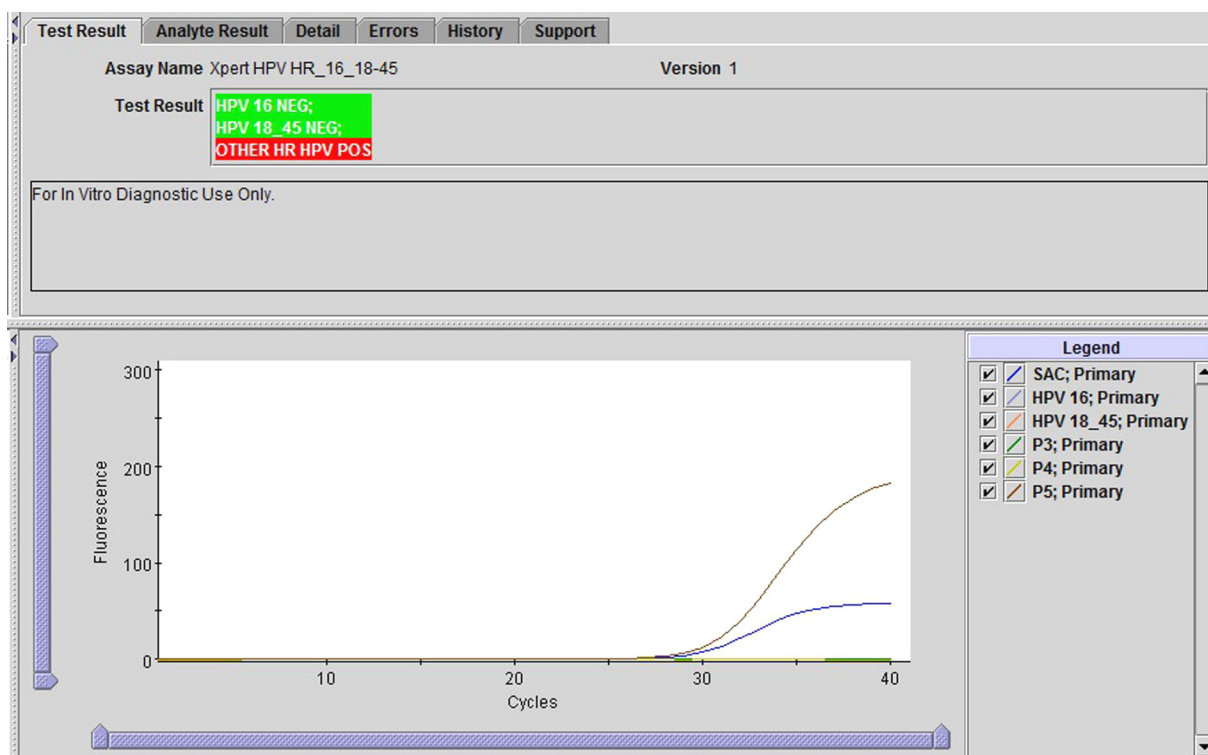
Figur 12. HPV 16 negativt; HPV 18-45 negativt; annet høyrisiko HPV negativt (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).



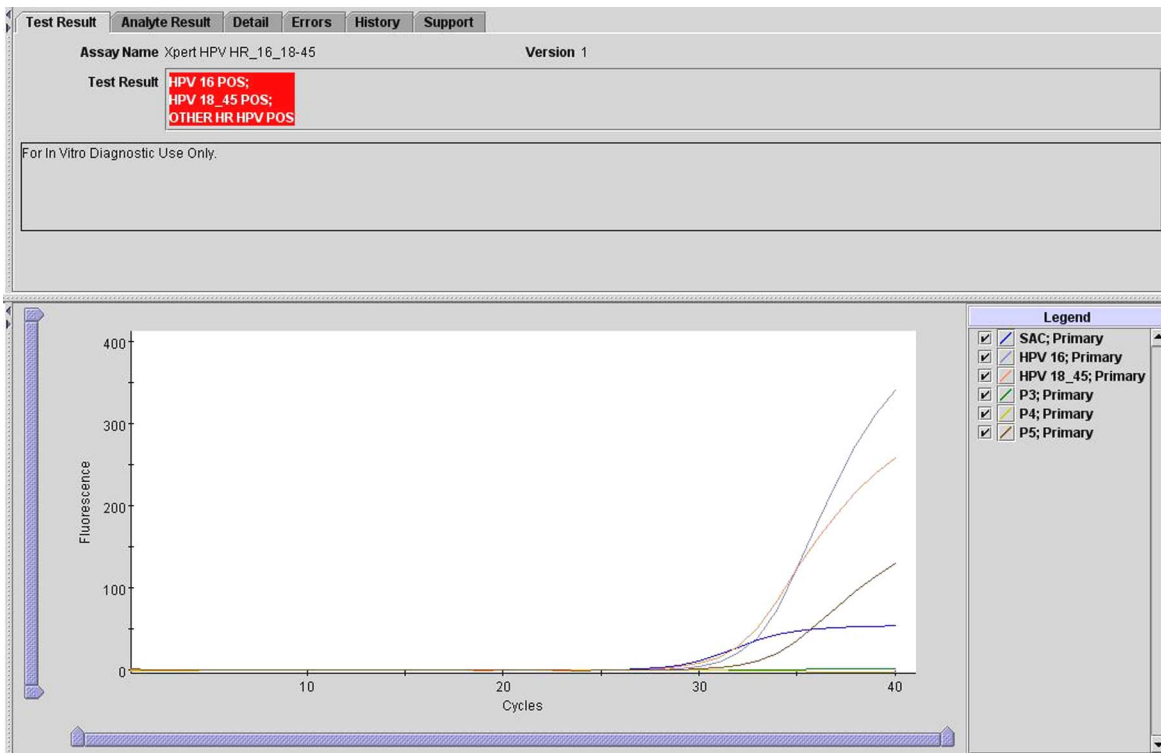
Figur 13. HPV 16 positivt; HPV 18-45 negativt; annet høyrisiko HPV negativt (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).



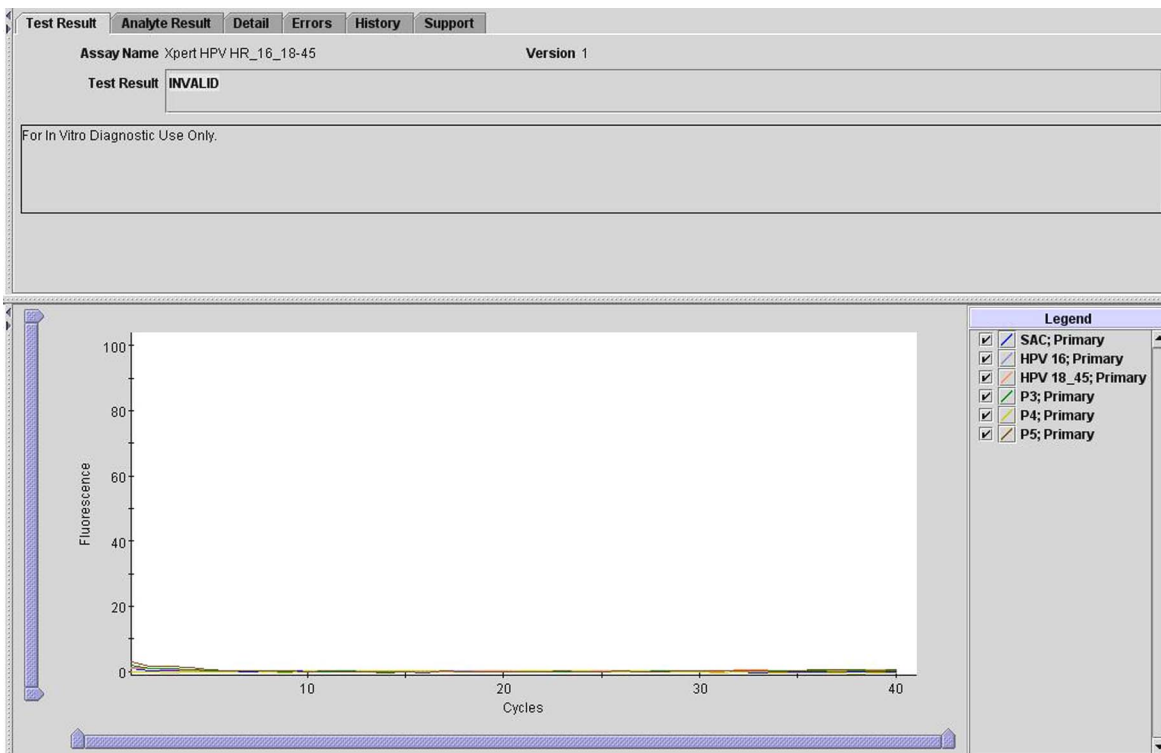
Figur 14. HPV 16 negativt; HPV 18-45 positivt; annet høyrisiko HPV negativt (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).



Figur 15. HPV 16 negativt; HPV 18-45 negativt; annet høyrisiko HPV positivt (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).



Figur 16. HPV 16 positivt; HPV 18-45 positivt; annet høyrisiko HPV positivt (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).



Figur 17. HPV HR_16_18-45 ugyldig (resultat med Xpert HPV HR_16_18-45).

13 Grunner til å gjenta testen

Hvis noen av de følgende testresultatene oppstår, gjentas testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14. Prosedyre for å teste på nytt.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at SAC ikke besto, at prøven ikke ble riktig prosessert, at PCR var hemmet, eller at prøven var utilstrekkelig.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat indikerer at testen ble avbrutt, muligens fordi reaksjonsrøret ikke ble fylt riktig, et reagensprobeintegritetsproblem ble detektert, fordi trykkgrensene ble overskredet, en probekontroll ikke besto eller en ventilposisjoningsfeil ble detektert.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strømbrudd.

14 Prosedyre for å teste på nytt

- Gjenta testen med en ny patron (patronen skal ikke gjenbrukes). Se Avsnitt 9. Prosedyre.
- Innhent gjenværende prøve.
- Hvis det gjenværende prøvevolumet er utilstrekkelig, eller den nye testen fortsetter å gi et **UGYLDIG (INVALID)**, **FEIL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, tar du en ny prøve og gjentar testen med en ny patron.

15 Begrensninger

- Siden deteksjon av HPV avhenger av DNA-et som er til stede i prøven, er pålitelige resultater avhengig av riktig prøvetaking og håndtering og oppbevaring av prøven.
- Xpert HPV-testen er bare validert med livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution med enten en børstelignende enhet eller en endocervikal børste/spatel-kombinasjon.
- Det kan oppstå feilaktige testresultater fra feil prøvetaking, teknisk feil, forveksling av prøve, eller fordi antall kopier av HPV-DNA-et er under testens deteksjonsgrense.
- Xpert HPV-testen er kun validert med prosedyrene oppgitt i dette pakningsvedlegget. Modifikasjon av disse prosedyrene kan påvirke testens ytelse.
- Analyseinterferens kan observeres ved tilstedeværelse av: fullblod ($\geq 0,25$ % volumprosent), humane perifere mononukleære blodceller (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ celler/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ celler/ml), Vagisil kløedependende krem ($\geq 0,25$ % masse-/volumprosent) eller Vagi-Gard fuktighetsgel ($\geq 0,5$ % masse-/volumprosent).
- Tilstedeværelse av tykke intimkremer ($> 0,25$ % masse-/volumprosent) i prøven kan føre til trykkavbrudd.
- Effektene av andre potensielle variabler som vaginal utflod, bruk av tamponger, skylling av skjeden og prøvetakingsvariabler er ikke bestemt.
- Xpert HPV-testen gir kvalitative resultater. Det kan ikke trekkes noen korrelasjon mellom Ct-verdiens størrelse og antall celler i en infisert prøve.
- Xpert HPV-testens ytelse er ikke evaluert hos pasienter som er yngre enn 18 år.
- Xpert HPV-testens ytelse er ikke evaluert hos kvinner som har hatt hysterektomi.
- Xpert HPV-testen er ikke validert for bruk med vaginale penselprøver som er tatt av en lege eller en pasient.
- Xpert HPV-testen er ikke evaluert med pasienter som for tiden behandles med antimikrobielle agenser for infeksjoner som klamydia eller gonoré.
- Som med mange diagnostester skal resultater fra Xpert HPV-testen tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for legen.
- Ytelsen til Xpert HPV-testen er ikke evaluert for HPV-vaksinerte personer.
- Xpert HPV-testen er ikke evaluert i tilfeller med mistanke om seksuelt misbruk.
- Prevalensen av HPV-infeksjon i en populasjon kan påvirke ytelsen.
- Prøver som inneholder mindre enn 1 ml PreservCyt Solution, anses som utilstrekkelige for Xpert HPV-testen.
- Xpert HPV-testens ytelse er ikke evaluert i livmorhalsprøver preprosessert for cytologigjennomgang med andre prosessorer enn ThinPrep 2000 Processor.
- Et negativt Xpert HPV-testresultat utelukker ikke muligheten for cytologiske abnormiteter eller fremtidig eller underliggende CIN2, CIN3 eller kreft.
- Xpert HPV-testen detekterer E6/E7 virus-DNA til høyrisiko HPV-typene 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Denne testen detekterer ikke E6/E7-DNA til HPV lavrisikotyper (f.eks. 6, 11, 42, 43, 44) siden det ikke er noen klinisk nytte ved å vurdere tilstedeværelse av lavrisikotyper av HPV i forbindelse med screening for livmorhalskreft.

- Deteksjon av DNA fra høyrisiko HPV avhenger av antall kopier som er til stede i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetoder, pasientfaktorer, infeksjonsstadium og tilstedeværelse av interfererende stoffer.
- Bruk av dette produktet må begrenses til personell som er opplært i bruken av Xpert HPV-testen.
- Det kan oppstå falskt positive eller falskt negative resultater med denne testen.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- og probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av HPV-typene testen er rettet mot, og resultere i et falskt negativt resultat.

16 Klinisk ytelse

De kliniske ytelsesegenskapene til Xpert HPV-testen ble vurdert i en tottrinns prospektiv studie på flere steder [sju steder i USA] som innlemmet kvinner i alle aldre som var henvist for kolposkopievaluering basert på ett eller flere tidligere unormale livmorhalsprøveresultater, et unormalt livmorhalsprøveresultat kombinert med et positivt testresultat for høyrisiko HPV, eller annen klinisk mistanke om livmorhalskreft. To ThinPrep-prøver (prøve A og prøve B) ble tatt fra hver person på kolposkopitidspunktet for å støtte cytologigjennomgang og sammenligningstesting med Xpert HPV-testen og de to FDA-godkjente høyrisiko HPV-testene. Analyser med disse sammenligningsmetodene ble utført i henhold til de respektive US-IVD-pakningsvedleggene. Prøve A ble prosessert for cytologigjennomgang etterfulgt av analyse med Xpert HPV-testen. Prøve B ble reservert for HPV-analyse med sammenligningstestene for HPV og Xpert HPV-testen. Begge prøvene ble tatt med en endocervikal børste/spatel-kombinasjon i henhold til pakningsvedlegget til ThinPrep. Minst to grovnålsbiopsier ble tatt fra livmorhalsen fra hver person samt en endocervikal utskrapning for utilfredsstillende kolposkopievalueringer hvor det var dårlig visualisering av overgangen mellom sylinderepitel og plateepitel. Patologigjennomgang av biopsiprøvene og den endocervikale utskrapningsprøven ble først utført lokalt for standardmetoden/pasientbehandlingen og deretter retrospektivt, på en blindet måte, av et panel med tre patologer som er eksperter på gjennomganger, for å bestemme en endelig konsensusstatus for livmorhals sykdom. Trinn I av rekrutteringen inkluderte 144 personer (alder: 20–70 år) med 31 tilfeller \geq CIN2. Data fra trinn I ble brukt til å estimere et sett med kliniske avskjæringer for testen i forhold til \geq CIN2 og \geq CIN3 sykdomsendepunkter med en ROC-tilnærming (Receiver Operating Characteristic). Trinn II av rekrutteringen inkluderte 564 personer (alder: 18–75 år) med 111 tilfeller \geq CIN2. Data fra trinn II ble brukt til å finjustere de kliniske avskjæringerne i forhold til \geq CIN2 og \geq CIN3 sykdomsendepunkter med en ROC-tilnærming. Retrospektivt ble det utført en homogenitetsanalyse for å bekrefte poolability for resultatene fra trinn I og trinn II. Resultatene kan sammenstilles på tvers av flere populasjons- og prøveparametre.

Klinisk sensitivitet og spesifisitet for Xpert HPV-testen, sammenligningsmetode 1 og sammenligningsmetode 2 i datasettet fra trinn II i forhold til en sykdomsstatus \geq CIN2 er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2. Klinisk ytelse i forhold til sykdomsstatus \geq CIN2^a

	Xpert HPV-test (prøve A) ^b	Xpert HPV-test (prøve B) ^c	Sammen- lignings- metode 1 ^d	Sammen- lignings- metode 2 ^e
Sensitivitet	(99/109) 90,8 % (83,8–95,5 %)	(100/110) 90,9 % (83,9–95,6 %)	(103/111) 92,8 % (86,3–96,8 %)	(96/111) 86,5 % (78,7–92,2 %)
Spesifisitet	(182/429) 42,4 % (37,7–47,3 %)	(194/446) 43,5 % (38,8–48,2 %)	(178/453) 39,3 % (34,8–44,0 %)	(212/451) 47,0 % (42,3–51,7 %)
Positiv prediktiv verdi	(99/346) 28,6 % (23,8–33,7 %)	(100/352) 28,4 % (23,8–33,4 %)	(103/378) 27,2 % (22,8–32,0 %)	(96/335) 28,7 % (23,9–33,8 %)
Negativ prediktiv verdi	(182/192) 94,8 % (90,6–97,5 %)	(194/204) 95,1 % (91,2–97,6 %)	(178/186) 95,7 % (91,7–98,1 %)	(212/227) 93,4 % (89,3–96,3 %)

^a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

^b n = 538. Ni prøver hadde utilstrekkelig mengde for Xpert-testing; 17 prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test.

c n = 556. Åtte prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test.

d n = 564.

e n = 562. To prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test.

Klinisk sensitivitet og spesifisitet for Xpert HPV-testen, sammenligningsmetode 1 og sammenligningsmetode 2 i datasettet fra trinn II i forhold til en sykdomsstatus \geq CIN3 er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3. Klinisk ytelse i forhold til sykdomsstatus \geq CIN3^a

	Xpert HPV-test (prøve A) ^b	Xpert HPV-test (prøve B) ^c	Sammen- lignings- metode 1 ^d	Sammen- lignings- metode 2 ^e
Sensitivitet	(68/72) 94,4 % (86,4–98,5 %)	(69/73) 94,5 % (86,6–98,5 %)	(71/74) 95,9 % (88,6–99,2 %)	(64/74) 86,5 % (76,5–93,3 %)
Spesifisitet	(187/465) 40,2 % (35,7–44,8 %)	(199/482) 41,3 % (39,6–45,8 %)	(182/489) 37,2 % (32,9–41,7 %)	(216/487) 44,4 % (39,9–48,9 %)
Positiv prediktiv verdi	(68/346) 19,7 % (15,6–24,2 %)	(69/352) 19,6 % (15,6–24,1 %)	(71/378) 18,8 % (15,0–23,1 %)	(64/335) 19,1 % (15,0–23,7 %)
Negativ prediktiv verdi	(187/191) 97,9 % (94,7–99,4 %)	(199/203) 98,0 % (95,0–99,5 %)	(182/185) 98,4 % (95,3–99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0–97,9 %)

a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

b n = 537. Ni prøver hadde utilstrekkelig volum for Xpert-testing; 17 prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for én prøve.

c n = 555. Åtte prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for én prøve.

d n = 563. Konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for én prøve.

e n = 561. To prøver var ubestemmelige ved innledende og ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for én prøve.

En vurdering av analytisk samsvar i datasettet fra trinn II viste totalt samsvar mellom Xpert HPV-testen og seg selv (prøve A kontra prøve B; n = 533 parede sammenligninger) på 94,6 % (95 % CI 92,3–96,3; kappastatistikk 0,88). Totalt samsvar mellom Xpert HPV-testen (prøve B) og sammenligningsmetode 1 (n = 556 parede sammenligninger) var 92,4 % (95 % CI 89,9–94,5; kappastatistikk 0,83). Totalt samsvar mellom Xpert HPV-testen (prøve B) og sammenligningsmetode 2 (n = 554 parede sammenligninger) var 87,4 % (95 % CI 84,3–90,0; kappastatistikk 0,73).

Klinisk ytelse for Xpert HPV-testen for livmorhalsprøve A og B, sortert etter personens aldersgruppe, ble bestemt for begge sykdomsstatusene \geq CIN2 og \geq CIN3. Den kliniske ytelsen i forhold til sykdom \geq CIN2 presenteres i Tabell 4, og den kliniske ytelsen i forhold til sykdom \geq CIN3 presenteres i Tabell 5.

Tabell 4. Xpert HPV-testens ytelse kontra sykdom \geq CIN2, etter aldersgruppe

Aldersgruppe	Livmorhalsprøve A		Livmorhalsprøve B	
	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)

Aldersgruppe	Livmorhalsprøve A		Livmorhalsprøve B	
	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)
20–29	95,7 % (85,5–99,5)	25,8 % (19,1–33,4)	95,7 % (85,5–99,5)	32,1 % (24,9–39,9)
30–39	91,7 % (77,5–98,2)	46,4 % (38,3–54,6)	94,6 % (81,8–99,3)	44,3 % (36,4–52,4)
40–49	88,9 % (65,3–98,6)	44,8 % (32,6–57,4)	88,9 % (65,3–98,6)	45,8 % (34,0–58,0)
50–59	71,4 % (29,0–96,3)	62,8 % (46,7–77,0)	71,4 % (29,0–96,3)	64,4 % (48,8–78,1)
≥ 60	100 % (2,5–100)	33,3 % (9,9–65,1)	100 % (2,5–100)	30,8 % (9,1–61,4)

Tabell 5. Xpert HPV-testens ytelse kontra sykdom ≥ CIN3, etter aldersgruppe

Aldersgruppe	Livmorhalsprøve A		Livmorhalsprøve B	
	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)	Sensitivitet (95 % CI)	Spesifisitet (95 % CI)
20–29	96,7 % (82,8–99,9)	23,8 % (17,7–30,9)	100 % (88,4–100)	30,1 % (23,4–37,5)
30–39	90,9 % (70,8–98,9)	43,1 % (35,5–51,0)	91,3 % (72,0–98,9)	40,7 % (33,3–48,4)
40–49	92,9 % (66,1–99,8)	43,7 % (31,9–56,0)	92,9 % (66,1–99,8)	44,7 % (33,3–56,6)
50–59	100 % (39,8–100)	62,2 % (46,5–76,2)	100 % (39,8–100)	63,8 % (48,5–77,3)
≥ 60	100 % (2,5–100)	33,3 % (9,9–65,1)	100 % (2,5–100)	30,8 % (9,1–61,4)

Det ble utført en annen klinisk studie for å vurdere ytelsen til Xpert HPV-testen i populasjoner som lignet mer på populasjonene for tiltenkt bruk som betjenes av organiserte screeningprogrammer for livmorhalskreft. Denne studien var en metodesammenligningsstudie på flere steder som baserte seg på restprøver tatt i PreservCyt innhentet fra kvinner 20–60 år som deltar i organiserte screeningprogrammer for livmorhalskreft i Storbritannia. Med få unntak ble alle prøvene i denne studien tatt med en børstelignende enhet i henhold til pakningsvedlegget til ThinPrep. De samme to sammenligningsmetodene ble inkludert i denne studien, med sammenligningsmetode 1 som den primære sammenligningsmetoden og sammenligningsmetode 2 som den sekundære sammenligningsmetoden. Utvalgsstørrelser for studien ble beregnet for to aldersgrupper (kvinner 20–29 år og kvinner 30–60 år) som ville støtte samsvars vurdering (med 95 % CI) og beregning av en kappastatistikk (med 95 % CI) i forhold til hver sammenligningsmetode.

I denne studien ble restprøver med cytologievalueringsresultater delt i tre alikvoter for vurdering med Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1 og 2. Sekvensen for alikvot fjerning for analyse med Xpert HPV og sammenligningsmetode 1 ble randomisert slik at ~50 % av de første alikvotene ble brukt til Xpert HPV-analyse og 50 % av de første alikvotene ble brukt til sammenligningsmetode 1. Den tredje alikvoten ble alltid reservert for analyse med sammenligningsmetode 2. Uavhengig av alikvotsekvensen ble røret med kildeprøven blandet før fjerning av hver alikvot for å sikre prøvehomogenitet. Analyse

med sammenligningsmetodene ble fullført i henhold til de respektive CE-IVD-pakningsvedleggene, som prosedyremessig var identiske med US-IVD-pakningsvedleggene. Analyse av resultatene brukte avskjæringsparametrene fra US-IVD-pakningsvedleggene.

En analyse av studiedata viste betydelig samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1. Dette samsvaret er uavhengig av personens alderskategori (20–29 år og 30–60 år) og cytologistatus [normal (NILM, negativ for intraepitelial lesjon eller malignitet) og verre enn normal (verre enn NILM)]. En oppsummering av samsvaret mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1 vises i Tabell 6.

Tabell 6. Samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1

Sammenligning av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Totalt^a	3438	90,4 % (87,9–92,6 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
Alder 20–29	829	92,9 % (89,7–95,4 %)	94,9 % (92,5–96,7 %)	94,1 % (92,3–95,6 %)	0,88 (0,84–0,91)
Alder 30–60	2609	87,8 % (83,8–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,0 %)	0,84 (0,81–0,87)
Cytologi normal	2798	85,3 % (81,0–88,9 %)	97,4 % (96,6–98,0 %)	95,9 % (95,1–96,6 %)	0,81 (0,78–0,84)
Cytologi > normal	441	96,7 % (93,9–98,4 %)	90,8 % (84,9–95,0 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

^a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

En analyse av studiedata viser godt samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2. Dette samsvaret er uavhengig av personens alderskategori (20–29 år og 30–60 år) og cytologistatus [normal (NILM) og verre enn normal (verre enn NILM)]. En oppsummering av samsvaret mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2 vises i Tabell 7.

Tabell 7. Samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2

Sammenligning av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Totalt^a	3313	84,5 % (81,5–87,1 %)	96,3 % (95,5–97,0 %)	93,9 % (93,0–94,7 %)	0,81 (0,79–0,84)
Alder 20–29	835	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,1 % (90,5–95,1 %)	93,5 % (91,6–95,1 %)	0,87 (0,83–0,90)
Alder 30–60	2478	75,5 % (70,7–79,9 %)	97,1 % (96,3–97,8 %)	94,0 % (93,0–94,9 %)	0,75 (0,71–0,79)
Cytologi normal	2798	76,9 % (72,3–82,2 %)	96,5 % (95,5–97,2 %)	94,0 % (93,0–95,0 %)	0,73 (0,69–0,77)
Cytologi > normal	441	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,5 % (87,6–97,2 %)	92,7 % (89,9–95,0 %)	0,83 (0,77–0,88)

^a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

Som et ytterligere mål på analytisk samsvar ble HPV-positivitetsraten etter cytologistatus vurdert i denne studien. I prøveutvalg av lignende størrelse vurdert med hver metode er HPV-positivitetsratene rapportert av de tre HPV-metodene lignende og i generelt samsvar med HPV-positivitetsratene rapportert i andre populasjoner med lav sykdomsprevalens (f.eks. ALTS-studien). En oppsummering av HPV-positivitetsratene som målt med hver metode i henhold til cytologistatus vises i Tabell 8.

Tabell 8. HPV-positivitet etter metode og cytologistatus

Kategori (Storbritannia/USA)	Xpert HPV-test			Sammenligningsmetode 1			Sammenligningsmetode 2		
	Totalt	Pos	% Pos	Totalt	Pos	% Pos	Totalt	Pos	% Pos
Normal / NILM	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
I grenseland / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Lavgradig dyskaryose (mild) / LSIL ^a	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Høygradig dyskaryose (moderat) / HSIL ^b	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Høygradig dyskaryose (alvorlig) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
annet	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Totalt	3456	691	20,0	3419	668	19,5	3339	695	20,8

^a Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon.

^b Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon.

En undergruppe [249/3538 (7,8 %)] av prøvene innlemmet i denne studien ble forbehandlet med iseddik før HPV-vurdering med Xpert HPV-testen og sammenligningsmetodene. Ett sted brukte en modifisert versjon av en kommersiell metode [71/1169 (6,1 %)] (CytoLyt, Hologic, Crawley, Storbritannia, EU), mens de to andre stedene brukte laboratorieutviklede prosedyrer basert på Espostis-metoden [henholdsvis 153/1170 (13,1 %) og 25/1198 (2,1 %)].^{11–13} Xpert HPV-testen viser godt samsvar med sammenligningsmetodene uavhengig av forbehandling med iseddik. Se Tabell 9 og Tabell 10.

Tabell 9. Samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1 for prøver forbehandlet med iseddik^a

Sammenligning av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Forbehandlet med iseddik	243	94,2 % (85,8–98,4 %)	96,6 % (92,6–98,7 %)	95,9 % (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Ubehandlet	3180	89,7 % (87,0–92,0 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,0–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

^a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

Tabell 10. Samsvar mellom Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2 for prøver forbehandlet med iseddik^a

Sammenligning av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Forbehandlet med iseddik	246	87,7 % (97,9–94,2 %)	94,2 % (89,6–97,2 %)	92,3 % (88,2–95,3 %)	0,82 (0,74–0,90)
Ubehandlet	3067	84,1 % (81,0–86,9 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,0 % (93,1–94,8 %)	0,81 (0,78–0,84)

^a Punktestimater er som indikert. Konfidensintervallene er Fisher-Exact 95 % CI.

17 Deteksjonsgrense

Den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (LoD) til Xpert HPV-testen ble vurdert med:

1. HPV-positive cellelinjer: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) og HPV 68 (ME180) i PreservCyt Solution som inneholder en bakgrunn av en HPV-negativ cellelinje (C33A), og
2. DNA-plasmider fra de 14 høyrisiko HPV-typene analysen retter seg mot, i en bakgrunn av humant kvinnelig genomisk DNA.

17.1 HPV-positive cellelinjer

Deteksjonsgrensen (LoD) for HPV 16, HPV 18, HPV 45 og HPV 68 ble estimert ved å kjøre replikater på 20 med minst seks konsentrasjoner for hver av cellelinjene med ett reagensparti med Xpert HPV-testen. LoD-er ble estimert med probitanalyse. De hevdede LoD-ene ble bekreftet ved å analysere minst 20 replikater fortennet til de estimerte LoD-konsentrasjonene med tre reagenspartier med Xpert HPV-testen. Hevdet LoD er definert som konsentrasjonen hvor minst 95 % av minst 20 replikater per reagensparti er positive (Tabell 11).

17.2 HPV-DNA-plasmider

Deteksjonsgrensen (LoD) for 14 høyrisiko HPV-DNA-plasmider ble bekreftet med minst 60 replikater over to operatører og tre reagenspartier. Testene ble kjørt på forskjellige dager. Nivået (i kopier per PCR-reaksjon) hvor den samlede raten av sanne positive er statistisk større enn 95 % samlet over tre reagenspartier, ble bestemt for hvert av HPV-DNA-plasmidene (Tabell 12).

Tabell 11. Deteksjonsgrense: HPV-positive cellelinjer

HPV-type	LoD est. med probit (celler/ml)	95% CI	99.9% CI	Konfidensnivå (celler/ml)	Reagensparti	Pos av 20 rep.	Ct-gj.sn. (mål)	Ct SD (mål)	Total Ct-gj.sn. (mål)	Total Ct SD (mål)	% Pos	Total % pos
16	71	55–87	52–127	122	Parti 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Parti 2	19	35,0	1,4			95	
					Parti 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Parti 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Parti 2	19	35,3	0,9			95	
					Parti 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Parti 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Parti 2	20	37,0	1,2			100	
					Parti 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Parti 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Parti 2	19	35,9	0,7			95	
					Parti 3	20	36,2	0,5			100	

Tabell 12. Deteksjonsgrense: HPV-DNA-plasmider

Mål	Kopinivå testet	Antall prøver	FN	% Pos	Nedre ensidig 95 % CI	Ct grand gj.sn.	Ct SD
HPV 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543

Mål	Kopinivå testet	Antall prøver	FN	% Pos	Nedre ensidig 95 % CI	Ct grand gj.sn.	Ct SD
HPV 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1 %	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1 %	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0 %	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7 %	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0 %	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

18 Analysens presisjon og reproduserbarhet

Presisjonen og reproduserbarheten til Xpert HPV-testen ble vurdert i en 12-dagers studie på flere steder hvor to operatører på hvert av tre steder testet et presisjonspanel med 16 medlemmer to ganger om dagen blindet. Dette panelet besto av både kunstige prøver (dyrkede celler som inneholder forskjellige typer HPV, i en bakgrunn av dyrkede celler som ikke inneholder HPV) og poolede kliniske prøver i PreservCyt. Hvert sted brukte en ulik konfigurasjon av GeneXpert-systemet (ett sted brukte bare GX IV-ere, ett sted brukte en GX XVI, og ett sted brukte en Infinity 80). Tre partier med HPV-testen ble brukt for hver firedagersperiode med testing i studien. Ved studiens slutt var hvert medlem av presisjonspanelet vurdert 144 ganger. Data er oppsummert etter analysekanal, representert som 16 for kanalen for HPV 16, 18/45 for kanalen for HPV 18 og HPV 45, 31 for kanalen for HPV 31 og andre typer, 51 for kanalen for HPV 51 og HPV 59, og 39 for kanalen for HPV 39 og andre typer. Se Tabell 13 og Tabell 14.

Tabell 13. Presisjon og reproduserbarhet for Xpert HPV: Panelbeskrivelse og positivt samsvar^{a, b}

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Kunstig prøve (HPV 16 høy negativ)	16	83,3 % (20/24)	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	82,6 % (19/23)	100 % (23/23)	83,3 % (20/24)	88,0 % (125/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Kunstig prøve (HPV 16 lav positiv)	16	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,1 % (135/142)

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Kunstig prøve (HPV 16 moderat positiv)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (140/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
Kunstig prøve (HPV 18 høy negativ)	16	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	83,3 % (20/24)	86,4 % (19/22)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	87,3 % (124/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Kunstig prøve (HPV 18 lav positiv)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	96,5 % (139/144)

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
Kunstig prøve (HPV 18 moderat positiv)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
Kunstig prøve (HPV 68 høy negativ)	16	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	31	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	51	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	39	90,9 % (20/22)	95,5 % (21/22)	100 % (24/24)	91,3 % (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5 % (130/139)
Kunstig prøve (HPV 68 lav positiv)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	87,0 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	96,5 % (136/141)
Kunstig prøve (HPV 68 moderat positiv)	16	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)
Kunstig prøve (HPV 16/45/68 lav positiv)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,7 % (22/23)	100 % (24/24)	97,9 % (139/142)
	18/45	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	90,1 % (128/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	99,3 % (141/142)
	39	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	93,7 % (133/142)
Kunstig prøve (negativ)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
Poolet klinisk prøve (HPV 16, HPV 31)	16	50,0 % (12/24)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	18,2 % (4/22)	8,3 % (2/24)	20,8 % (5/24)	25,4 % (36/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	37,5 % (9/24)	50,0 % (11/22)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	33,8 % (48/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Poolet klinisk prøve (HPV 18, HPV 39)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	16,7 % (4/24)	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	25,0 % (6/24)	12,5 % (3/24)	20,8 % (5/24)	22,9 % (33/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	4,2 % (1/24)	4,2 % (1/24)	0 % (0/24)	8,3 % (2/24)	0 % (0/24)	0 % (0/24)	2,8 % (4/144)
Poolet klinisk prøve (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (142/143)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	51	25,0 % (6/24)	33,3 % (8/24)	29,2 % (7/24)	34,8 % (8/23)	12,5 % (3/24)	16,7 % (4/24)	25,2 % (36/143)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Poolet klinisk prøve (HPV 52)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	33,3 % (8/24)	41,7 % (10/24)	8,7 % (2/23)	30,4 % (7/23)	29,6 % (42/142)
	51	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
Poolet klinisk prøve (negativ)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

^a Samsvar for negative og høye negative prøver vises som % negative, samsvar for lavt og moderat positive prøver vises som % positive.

^b Studien inkluderte 34 ubestemmelige prøver: HPV 16 høy neg (2); HPV 16 lav pos (2); HPV 18 mod pos (3); HPV 18 høy neg (3); HPV 18 mod pos (3); HPV 68 høy neg (5); HPV 68 lav pos (3); HPV 68 mod pos (2); HPV 16, 45, 68 (2); kunstig positiv prøve negativ (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); poolet klinisk prøve negativ (2).

Tabell 14. Reproduserbarhet for Xpert HPV: panelmedlemmenes Ct-variasjon^a

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal (spesifikk analytt)	n ^b	Gjennomsnittlig Ct	Mellom steder		Mellom operatør		Mellom partier		Mellom dager		Innen analyse		Totalt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kunstig prøve (HPV 16 høy negativ)	16 (16)	12	38,4	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Kunstig prøve (HPV 16 lav positiv)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Kunstig prøve (HPV 16 moderat positiv)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Kunstig prøve (HPV 18 høy negativ)	18/45 (18)	22	39,2	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Prøve (mål og relativ konsentrasjon)	Analysekanal (spesifikk analytt)	n ^b	Gjennomsnittlig Ct	Mellom steder		Mellom operatør		Mellom partier		Mellom dager		Innen analyse		Totalt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kunstig prøve (HPV 18 lav positiv)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Kunstig prøve (HPV 18 moderat positiv)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Kunstig prøve (HPV 68 høy negativ)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Kunstig prøve (HPV 68 lav positiv)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Kunstig prøve (HPV 68 moderat positiv)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Kunstig prøve (HPV 16/45/68 lav positiv)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Kunstig prøve (negativ)	Negativ (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Poollet klinisk prøve (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Poollet klinisk prøve (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Poollet klinisk prøve (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	Ubestemmelig (42)	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Poollet klinisk prøve (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Poollet klinisk prøve (negativ)	Negativ (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a I/A indikerer utilstrekkelige kontinuerlige data til å utføre en ANOVA-analyse.

^b Resultater av 144 med Ct-verdier som ikke er null.

19 Analytisk spesifisitet

Et panel på 47 organismer, inkludert bakterier, sopp og virus som ofte finnes i det urogenitale systemet hos kvinner, samt 12 nært beslektede humane papillomavirustyper, ble testet med Xpert HPV-testen. Alle organismene ble tilsatt i HPV-negative celler (C33A) i PreservCyt Solution og i HPV-negative celler tilsatt HPV 16-positive celler (SiHa) ved tre ganger deteksjonsgrensen. Organismene og testkonsentrasjonene er oppgitt i Tabell 15. Den analytiske spesifisiteten var 100 %, og ingen av organismene interfererte med deteksjon av HPV 16.

Tabell 15. Panel for analytisk spesifisitet

Organisme	Testkonsentrasjon	Organisme	Testkonsentrasjon
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 × 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 × 10 ⁶ celler/ml	Adenovirus	1 × 10 ⁶ TCID50/ml

Organisme	Testkonsentrasjon	Organisme	Testkonsentrasjon
<i>Candida glabrata</i>	1 × 10 ⁸ celler/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 × 10 ⁸ EB ^a /ml	Epstein-Barr-virus (EBV)	1 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 × 10 ⁷ CFU/ml	Hepatitt B-virus (HBV)	3,6 × 10 ⁶ IE/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 × 10 ⁷ celler/ml	Hepatitt C-virus (HCV)	7,62 × 10 ² IE/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Humant immunsviktivirus 1 (hiv-1)	1 × 10 ⁶ kopier/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	1 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	1 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 × 10 ⁷ CFU/ml	Humant papillomavirus (HPV) 6	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 ⁷ celler/ml	HPV 26	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 ⁷ celler/ml	HPV 30	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 × 10 ⁷ celler/ml	HPV 34	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 × 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 × 10 ⁷ kopier/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 × 10 ⁶ CFU/ml		

^a Virus i elementær form.

20 Interfererende stoffer

Potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer som kan være til stede i livmorhalsprøver, ble evaluert i forhold til ytelsen til Xpert HPV-testen. Stoffene ble individuelt fortyntet i HPV-negative celler tilsatt HPV 16-positive celler (SiHa) ved tre ganger deteksjonsgrensen. Stoffene og testkonsentrasjonene er oppgitt i Tabell 16. Det ble observert interferens med fullblod (0,25 % volumprosent) i testprøven, men ikke med noen av de andre endogene stoffene ved de oppgitte testkonsentrasjonene. Det ble ikke observert interferens med noen av de eksogene stoffene ved de oppgitte testkonsentrasjonene, med unntak av Vagisil kløedepende krem (0,25 % masse-/volumprosent) og Vagi-Gard fuktighetsgel (0,5 % masse-/volumprosent). Tykke kremer kan føre til trykkavbrudd ved konsentrasjoner over 0,25 % masse-/volumprosent i testprøven.

Tabell 16. Potensielt interfererende stoffer

Stoff	Konsentrasjon
-------	---------------

Stoff	Konsentrasjon
Fullblod	0,25 % volumprosent
Slim	0,15 % volumprosent
Levkocytter (PBMC)	1 × 10 ⁵ celler/ml
Vagisil kløedempende krem	0,25 % (masse-/volumprosent)
Klotrimazol intimkrem	0,25 % (masse-/volumprosent)
Preparation H hemoroidekrem	0,25 % (masse-/volumprosent)
Miconazol 3	0,25 % (masse-/volumprosent)
Monistat 1	0,25 % (masse-/volumprosent)
Zovirax munnsårkrem	0,25 % (masse-/volumprosent)
Vagisil fuktighetskrem	10 % masse-/volumprosent
Vagi-Gard fuktighetsgel	0,5 % masse-/volumprosent
KY Jelly glidemiddel	10 % masse-/volumprosent
Yeast Gard intimskylling	10 % volumprosent
Delfen vaginalt prevensjonsskum	10 % masse-/volumprosent
VH Essentials intimskylling med povidon-jod	10 % volumprosent
Norforms intimdeodorantstikkpiller	10 % masse-/volumprosent

21 «Carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk hindrer «carry-over»-kontaminasjon inn i negative prøver kjørt etter svært høye positive prøver i samme GeneXpert-modul. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul rett etter en svært høy HPV 16-positiv prøve (høy nok til å overskride 95 % av resultatene innhentet fra prøver fra syke pasienter i populasjonen for den tiltenkte bruken). Denne testordningen ble gjentatt 20 ganger på to GeneXpert-moduler for totalt 42 kjøringer, noe som resulterte i 20 positive og 22 negative prøver. Alle de 20 positive prøvene ble riktig rapportert som HPV 16-positiv, og alle de 22 negative prøvene ble riktig rapportert som HPV-negativ.

22 Referanser

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12–19.
- Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Lastet ned 4. januar 2012.
- Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572–579.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927–935. doi:10.1002/ijc.25396.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Se nyeste versjon.)
- CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Se nyeste versjon.)
- International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

9. 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 (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114–118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. *Tutorials of Cytology*. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Cepheids hovedkontorer

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Teknisk assistanse




Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:















- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Feilmeldinger (om det er noen)
- Programvareversjon og, hvis relevant, nummeret på datamaskinens serviceetikett
-

Kontaktinformasjon	
USA	Frankrike
Telefon: +1 888 838 3222	Telefon: +33 563 825 319
E-post: techsupport@cepheid.com	E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

25 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	Må ikke gjenbrukes

Symbol	Betydning
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
	Produsent
	Inneholder nok til n tester
	Kontroll
	Utløpsdato
	CE-merking – europeisk samsvar
	Temperaturbegrensning
	Biologiske risikoer
	Advarsel
	Produksjonsland
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.