

# Xpert<sup>®</sup> HPV

**REF** GXHPV-CE-10

Bruksanvisning

**IVD** CE

## **Varumärken, patent och copyright-uttalanden**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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 Section 27 Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheid-logotypen, GeneXpert<sup>®</sup>, och Xpert<sup>®</sup> är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERFÖRBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSANVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÄR UTTRYCKLIGEN ÖVERFÖRDA, UNDERFÖRSTÅDDA ELLER VIA ESTOPPEL. DESSUTOM MEDFÖLJER INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING VID KÖPET AV DENNA PRODUKT.

© 2014-2023 Cepheid.

Se 27 Revisionshistorik för en beskrivning av ändringar.<sup>7</sup>

# Xpert<sup>®</sup> HPV

---

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.

## 1 Egendomsskyddat namn

Xpert<sup>®</sup> HPV

## 2 Allmänt namn

Xpert HPV test

## 3 Avsedd användning

Xpert HPV-testet är ett kvalitativt *in vitro*-test för detektion av det virala DNA-genomets E6/E7-region från patientprov med högrisk humant papillomavirus (HPV). Testet utför multiplex amplifiering av mål-DNA genom realtids-PCR (Polymerase Chain Reaction) av 14 högrisk HPV-typer i en enda analys. Xpert HPV identifierar specifikt typerna HPV 16 och HPV 18/45 i två distinkta detektionskanaler och rapporterar 11 andra högrisktyper (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68) i ett poolat resultat. Provet är begränsat till cervikala celler insamlade i PreservCyt<sup>®</sup>-lösning (Hologic Corp.). Cervikala prov insamlade i PreservCyt-lösning som har förbehandlats med Glacial Acetic Acid (GAA) för att lysa överskott av röda blodceller för cytologisk granskning har också validerats för användning med Xpert HPV-testet.

Indikationer för Xpert HPV-testet:

- Xpert HPV-testet kan användas med ett PAP-prov för att bedöma förekomst eller frånvaro av högrisk HPV-typer. Denna information, tillsammans med läkarens bedömning av patientens anamnes, andra riskfaktorer och professionella riktlinjer, kan användas som guide för patienthantering.
- Xpert HPV-testet kan användas med ett PAP-prov för att bedöma förekomst eller frånvaro av högrisk HPV-genotyper 16 och 18/45. Denna information, tillsammans med läkarens bedömning av patientens anamnes, andra riskfaktorer och professionella riktlinjer, kan användas som guide för patienthantering.

## 4 Sammanfattning och förklaring

Envis infektion med högrisk HPV är huvudorsaken till cervixcancer och är en prekursor till cervikal intraepitelial neoplasi (CIN). Närvaro av HPV har implicerats i mer än 99 % av cervixcancer i hela världen.<sup>1</sup> HPV är ett litet, icke-inkapslat, dubbelsträngat DNA-virus med ett genom på cirka 8 000 nukleotider. Det finns fler än 150 olika typer av HPV och cirka 40 typer av HPV som kan infektera den mänskliga anogenitala slemhinnan.<sup>2</sup> Dock anses endast ett subset på cirka 14 av dessa typer utgöra en högrisk för utvecklingen av cervixcancer och dess prekursorlesioner. Senaste fynd antyder att typspecifika högrisk HPV-DNA-baserade screeningtester och protokoll ska fokusera på HPV-typerna 16, 18 och 45.<sup>3</sup> Globalt sett hittades HPV-typerna 16, 18 och 45 i 75 % av alla skivepitelkarinomer och det fastställdes att de var förknippade med cirka 80 % av alla invasiva cervixcancer.<sup>4,5</sup>

---

**Anm** I denna publikation innebär "HPV" eller "HR HPV" "högrisk HPV", såvida inte annat anges.

---

## 5 Metodens princip

Xpert HPV-testet är ett automatiserat test för kvalitativ detektion och differentiering av HPV-DNA. Testet utförs på Cepheid GeneXpert-instrumentsystem.

GeneXpert-instrumentsystemen automatiserar och integrerar provbearbetning, celllys, rening, nukleinsyraamplifiering och detektion av målsekvenser i kliniska prov med realtids-PCR-assayer. Systemen består av ett instrument, en persondator och förpackad mjukvara för att köra tester och granska resultaten. Systemen kräver användning av kasserbara GeneXpert-kassetter för engångsbruk som rymmer PCR-reagenser, har plats för provet och som står för PCR-processen. På grund av att kassetterna är fristående är korskontaminering mellan prov minimerad. För en fullständig beskrivning av systemen, se tillämplig *GeneXpert Dx-systemet – användarmanual* eller *GeneXpert Infinity användarmanual*.

Xpert HPV-testet omfattar reagenser för detektionen av högrisk HPV. Xpert HPV-testet är utformat för användning med cervikala prov som insamlats i PreservCyt med antingen en borstliknande anordning eller en endocervikal borste/spatelkombination. Cervikala prov förbehandlade med vissa Glacial Acetic Acid (GAA)-metoder kan också användas. Cervikala prov som insamlats i PreservCyt-lösning har validerats för användning med Xpert HPV-test. Följ tillverkarens instruktioner för insamling av cervikala prov.

En adekvat provkontroll (SAC) och en probe check kontroll (PCC) är också inkluderade i kassetten. SAC-reagenser detekterar förekomst av en enda kopia mänsklig gen och övervakar om provet innehåller tillräckligt med mänskliga celler för att genomföra en kvalitativ bedömning av HPV-status. PCC verifierar rehydreringen av reagens, PCR-rörets fyllning i kassetten, probens integritet och färghållbarheten.

Kanaler innehåller primrar och prober för detektionen av specifika genotyper eller poolade resultat enligt: "SAC; Primary" för adekvat provkontroll, "HPV 16; Primary" för HPV 16, "HPV 18\_45; Primary" för HPV 18/45 poolade resultat, "P3; Primary" för det poolade resultatet av någon av HPV-typerna 31, 33, 35, 52, eller 58, "P4: Primary" för det poolade resultatet av antingen HPV-typ 51 eller 59 och "P5; Primary" för det poolade resultatet av någon av HPV-typerna 39, 56, 66 eller 68. För ett exempel på förklaring av assay, se Figur 5.

## 6 Reagenser och instrument

### 6.1 Tillhandahållna material

Xpert HPV-kitet (GXHPV-CE-10) innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 kvalitetskontroller och/eller prov.

Kitet innehåller följande:

<b>Xpert HPV-kassetter med integrerade reaktionsrör</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kula 1 och 2 (frystorkade)</li> <li>• Buffertreagens</li> </ul>	1 av varje kassett 2,0 ml per kassett
<b>Överföringspipetter (1 ml)</b>	<b>10</b>
<b>CD</b>	<b>1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assay definition files (ADF)</li> <li>• Anvisningar om hur man importerar ADF in i GeneXpert-mjukvaran</li> <li>• Bruksanvisning (bruksanvisning)</li> </ul>	

**Anm** Säkerhetsdatablad (SDS) finns tillgängliga på [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) eller [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) under fliken **SUPPORT**.

**Anm** Bovint serumalbumin (BSA) i kulorna inuti denna produkt producerades och tillverkades enbart från bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter döden. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmaterial.

### 6.2 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert HPV-testkassetter och reagenser vid 2–28 °C.
- Öppna inte en kassett förrän du är redo att testa. Använd kassetterna inom 30 minuter efter att kassetlocket öppnats.
- Använd inte reagenser eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.
- Använd inte en kassett som har läckt.

## 6.3 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- Cervikalt prov som insamlats i PreservCyt med antingen en borstliknande anordning eller en endocervikal borste/spatel-kombination
- GeneXpert Dx-system eller GeneXpert Infinity-system (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator, streckkodsscanner, användarmanual.
  - GeneXpert Dx-systemet: Mjukvara version 4.3 eller senare.
  - För GeneXpert Infinity-80 och Infinity-48: Xpertise-mjukvara version 6.1 eller senare.
- Tillämplig användarmanual till GeneXpert-instrumentsystem
- Skrivare (Om en skrivare behövs kan du kontakta Cepheid teknisk support för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.)

## 7 Varningar och försiktighetsåtgärder

### 7.1 Allmänt

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Patogena mikroorganismer, omfattande hepatitvirus och humant immunbristvirus (HIV), kan förekomma i kliniska prov. Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter, som om de kan överföra smittämnen. På grund av att det ofta är omöjligt att veta vilket som kan vara smittsamt ska alla biologiska prov behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga hos U.S. Centers for Disease Control and Prevention och Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>6,7</sup>
- Följ din institutions säkerhetsmetoder vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.
- Biologiska prov, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsubstanser som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions rutiner för miljöavfall för korrekt bortskaflande av använda kassetter och oanvända reagenser. Dessa material kan uppvisa egenskaper som kemiskt farligt avfall som kräver specifika nationella eller regionala bortskaflningsförfaranden. Om nationella eller regionala föreskrifter inte ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaflande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaflande av medicinskt avfall.
- För att undvika kontaminering av prov rekommenderas god laboratoriesed och byte av handskar mellan hanteringar av patientprov.

### 7.2 Provinsamling, transport och förvaring

#### • Provinsamling

Cervikala prov som insamlats i PreservCyt-lösning har validerats för användning med Xpert HPV-test. Följ tillverkarens instruktioner för insamling av cervikala prov.

#### • Transport av prov

Cervikala prov som insamlats i PreservCyt-lösning kan transporteras vid 2–30 °C. Transport av HPV-prov måste följa landets, federala, statliga och lokala bestämmelser för transport av etiologiska medel.<sup>8</sup>

#### • Förvaring av prov

Cervikala prov som insamlats i PreservCyt-lösning kan förvaras vid 2–30 °C i upp till sex månader efter insamlingsdatumet.

### 7.3 Assay/reagens

- Ersätt inte Xpert HPV-reagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert HPV-kassetten lock förrän du är klar att tillsätta provet under testning.
- Använd inte en kassett som tappats efter uttagandet ur förpackningen.
- Skaka inte kassetten. Om kassetten skakas eller tappas efter öppnandet kan kassetten ge upphov till ogiltiga resultat.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten på kassetten.
- Använd inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Varje Xpert HPV-kassett för engångsbruk används för att bearbeta en test. Bearbetade kassetter får inte återanvändas.

- Använd inte en kassett som vält efter att ett prov lagts till.
- Använd rena laboratorierockar och handskar. Byt handskar mellan varje provbearbetning.
- I händelse av kontaminering av arbetsområdet eller utrustning med prov eller kontroller ska det kontaminerade området rengöras noggrant med en lösning med en koncentrationsspädning på 1:10 av klorblekmedel för hushåll och sedan en 70 % etanol- eller 70 % isopropanollösning. Torka arbetsytorna torra innan du fortsätter.

## 8 Kemiskt farliga ämnen<sup>9,10</sup>

Ingredienser anses inte vara farliga enligt EU-direktiv för klassificering och märkning av ämnen eller blandningar eller det globalt harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier eller blandningar.

## 9 Metod

Innan start av dessa metoder, säkerställ att GeneXpert-instrumentet körs med GeneXpert Dx-mjukvaruversion 4.3 eller senare eller Xpertise-mjukvaruversion 6.1 eller senare.

---

**Viktigt** Starta testen inom 30 minuter efter att kassetlocket öppnats.

---

### 9.1 Förbereda kassetten

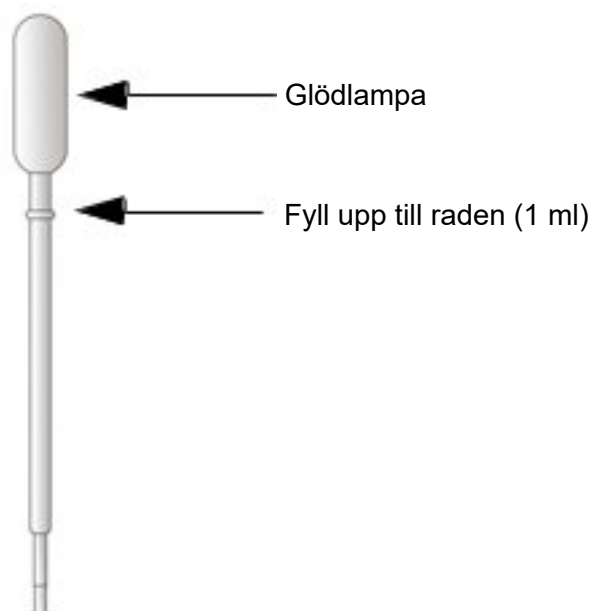
Så här tillsätter du provet till Xpert HPV-kassetten:

1. Ta fram följande artiklar:
  - Xpert HPV-kassett.
  - Transferpipett (medföljer). Linjen på pipetten anger 1 ml fyllningsvolym.
  - Korrekt insamlat och märkt testprov.
2. Kontrollera så att testkassetten inte är skadad. Om den är skadad ska du inte använda den.
3. Öppna kassetten lock.
4. Blanda provet genom att försiktigt invertera provflaskan 8 till 10 gånger, eller genom att snabbt vortexa med en vortexblandare vid halva hastigheten kontinuerligt under 5 sekunder.
5. Packa upp transferpipetten.
6. Ta av provflaskans lock, tryck ihop transferpipettens bulb, för in pipetten i flaskan och släpp bulben för att fylla transferpipetten till 1 ml-linjen. Se Figur 1. Kontrollera att pipetten fylls utan att det förekommer några luftbubblor.

---

**Viktigt** Undvik att sätta till överskott av slem till kassetten.

---



**Figur 1. Överföringspipett och fyllningsmarkering**

7. Stöt ut pipettens innehåll i kassetten provkammare. Se Figur 2.



**Figur 2. Figur 2. Xpert HPV-kassetten (vy ovanifrån)**

8. Stäng locket på kassetten.

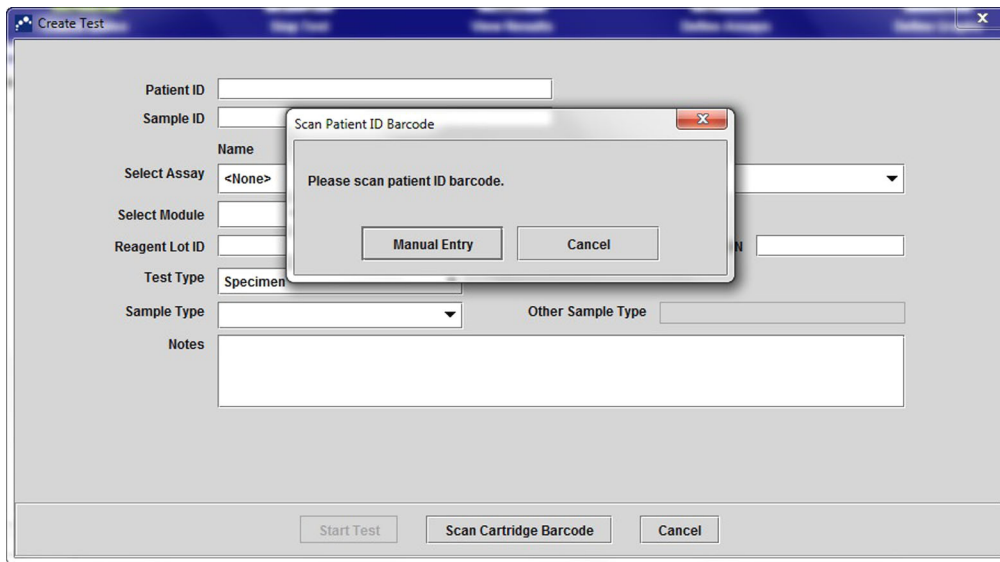
## 9.2 Starta testet

**Viktigt** Innan du startar testen ska du försäkra dig om att Xpert HPV assay definition file (ADF) har importerats i mjukvaran. Detta avsnitt anger de grundläggande stegen i att köra testet. Detaljerade anvisningar finns i *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

**Anm** De steg som du följer kan skilja sig åt om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde.

Detta avsnitt listar standardstegen för att använda GeneXpert-systemet. För detaljerade anvisningar, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

1. Sätt på GeneXpert-instrumentsystemet:
  - Om du använder GeneXpert Dx-instrumentet, sätt först på instrumentet och sedan datorn. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på GeneXpert Dx-mjukvarans genvägsikon på Windows®-arbetsbordet.
  - eller
  - Om du använder GeneXpert Infinity-instrumentet, starta instrumentet. GeneXpert-mjukvaran kommer att starta automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på Xpertise-mjukvarans genvägsikon på Windows-arbetsbordet.
2. Logga in på GeneXpert-instrumentsystemets mjukvara med användning av ditt användarnamn och lösenord.
3. I GeneXpert-systemets fönster, klicka på **Skapa test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klicka på **Beställningar (Orders)** och **Beställa test (Order Test)** (Infinity). Fönstret Skapa test (Create Test) visas. Se Figur 3.



**Figur 3. GeneXpert Dx fönstret skapa test**

4. Skanna eller skriv in Patient-ID (Patient ID) (valfritt). Om du skriver in Patient-ID (Patient ID), se till att du skriver in det rätt. Patient-ID (Patient ID) associeras med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results).
5. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID (Sample ID) associeras med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results) och alla rapporter. Dialogrutan Skanna kassetten (Scan Cartridge) visas.
6. Skanna streckkoden på Xpert HPV-kassetten. Fönstret Skapa test (Create Test) visas. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av strekkodsinformationen: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetten serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

**Anm**

Om streckkoden på Xpert HPV-testkassetten inte skannas, upprepa testen med en ny kassett och följ metoden i Avsnitt 14. Omtestningsmetod.



**Figur 4. GeneXpert Dx-fönstret Skapa test med nedrullningsmenyn Välj assay**

7. Från nedrullningsmenyn **Välj assay (Select Assay)** (se Figur 4), välj den tillämpliga Assay Definition File (ADF) för den beställda HPV-testen.

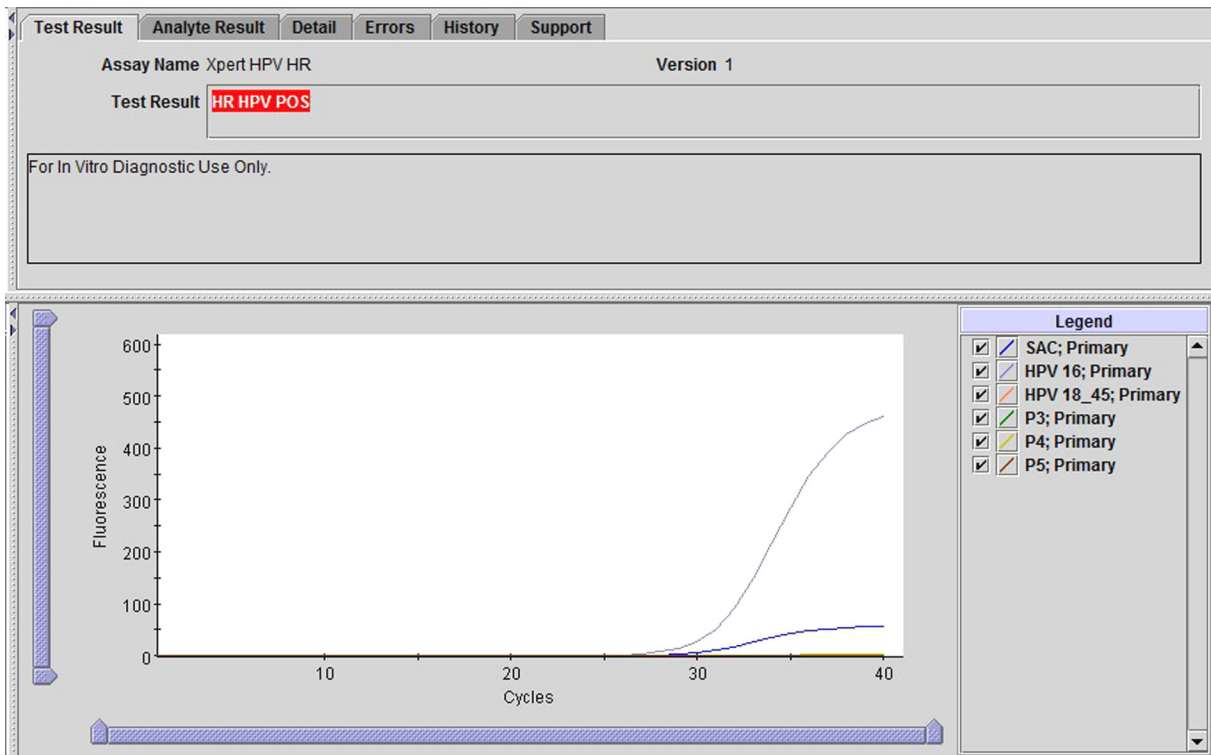
Xpert HPV-testet kan konfigureras till någon av de tre ADF:erna enligt laboratoriets godtyckande. Klinikerns beställningar för reflex genotypning av HPV 16 eller HPV 18/45 kan beställas under HPV-genotypens specifika test, eller där så anges, köras som en del av ett fullständigt högrisk- och genotypstest.

- Endast högrisk HPV-test: Välj **Xpert HPV HR** rapporterar ett totalt positivt eller ett totalt negativt resultat avseende förekomsten av någon av de detekterade 14 högrisk HPV-typerna. Ett exempel visas i Figur 5.
- HPV 16, 18/45 genotypningstest: Välj **Xpert HPV 16\_18-45** rapporterar ett positivt eller ett negativt resultat för:
  - HPV 16- och för
  - HPV 18- eller HPV 45-genotyp.

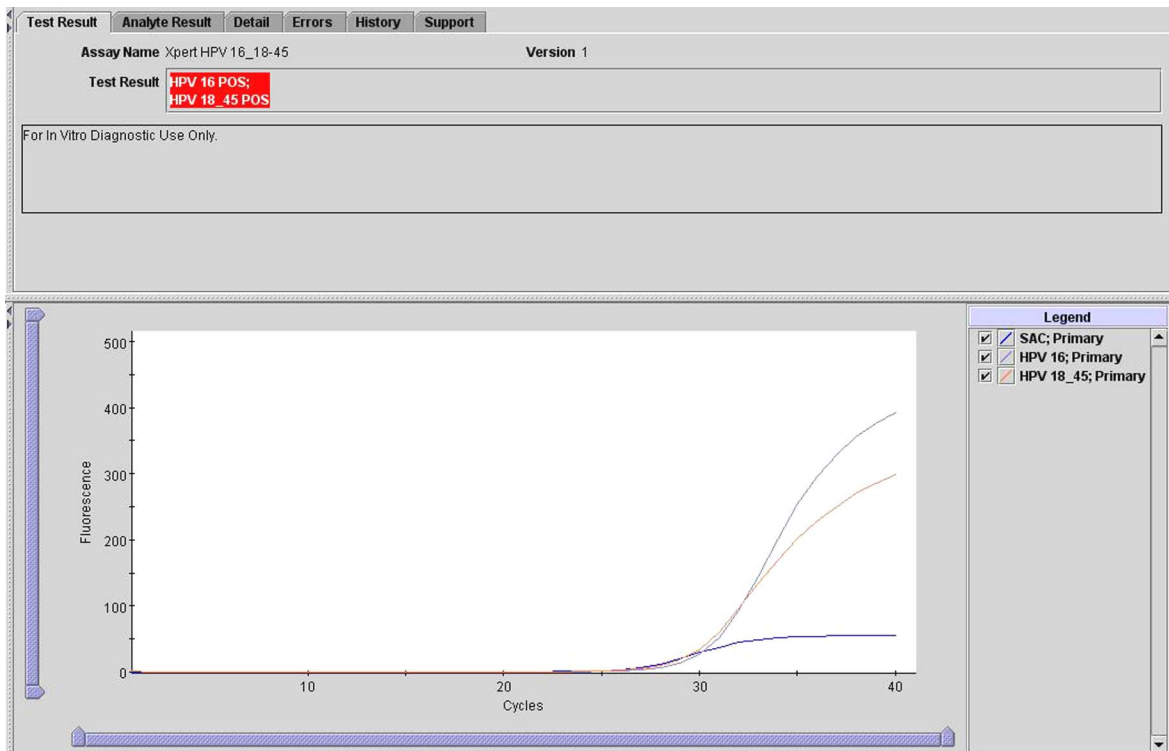
Specifika resultat av alla andra HPV-typer varken insamlas eller visas. Ett exempel visas i Figur 6.

- En kombinerad högrisk HPV- och HPV-genotypstest: Välj **Xpert HPV HR\_16\_18-45** rapporterar ett positivt eller ett negativt resultat för HPV 16, för HPV 18/45 och för förekomsten av någon av de övriga kvarstående 11 högrisktyperna som "Andra HR HPV". Ett exempel visas i Figur 7.

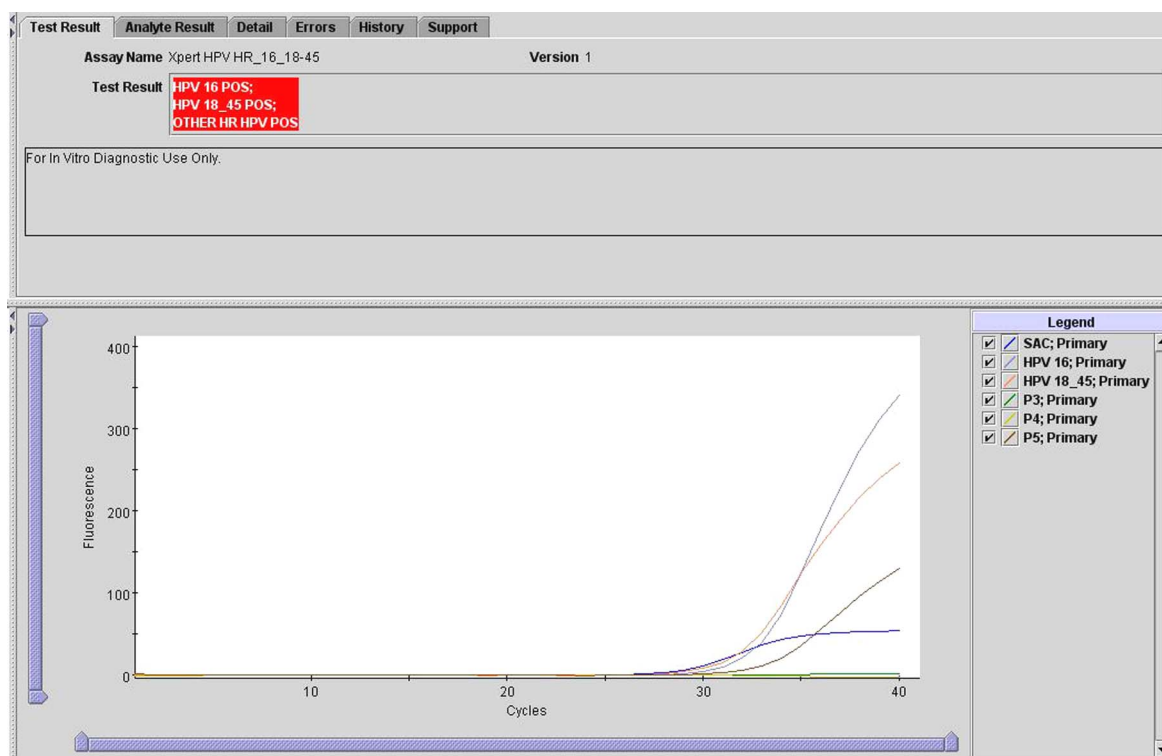
**Anm** Endast testresultatet för det test som valts i detta steg kommer att samlas in när testet startas. Icke-insamlade data är inte återhämtningsbara.



Figur 5. HPV HR positiv



Figur 6. HPV 16\_18-45 positiv



Figur 7. HPV HR\_16\_18-45 positiv

8. Klicka på **Starta test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Skicka (Submit)** (Infinity). Skriv in lösenordet om det begärs.
9. För GeneXpert Infinity-systemet ska kassetten placeras på transportbandet. Kassetten kommer automatiskt att laddas, testen kommer att köras och den använda kassetten kommer att placeras i avfallsbehållaren.  
eller  
För GeneXpert Dx-instrumentet:
  - a. Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
  - b. Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testet är klart slutar lampan att lysa.
  - c. Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren och tar ut kassetten.
  - d. De använda kassetterna ska kasseras i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

**Anm** Tiden till resultat är cirka 60 minuter.

## 10 Granska och skriva ut resultat

För detaljerade anvisningar om hur man granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarhandbok*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarhandbok*.

## 11 Kvalitetskontroll

Varje test inkluderar en probe check kontroll (PCC) och en adekvat provkontroll (SAC).

- **Probe check kontroll (PCC):** Innan PCR-reaktionen startar mäter GeneXpert-instrumentet fluorescenssignalen från proberna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probeintegriteten och färgstabiliteten. PCC godkänns om den uppfyller de validerade acceptanskriterierna.
- **Adekvat provkontroll (SAC):** SAC-reagenserna detekterar förekomsten av en enstaka human genkopia i en kopia per cell och övervakar om provet innehåller humant DNA.
- **Externa kontroller** – Externa kontroller kan användas i enlighet med krav från lokala, statliga och federala godkända organisationer, i förekommande fall.

## 12 Tolkning av resultat

Resultaten tolkas av GeneXpert-instrumentsystemet från uppmätta fluorescenssignaler och inbyggda beräkningsalgoritmer och kommer att visas på fliken Testresultat (Test Result) i fönstret Granska resultat (View Results). Xpert HPV-testet ger testresultat för HPV-mål, enligt resultaten och tolkningarna som visas i Tabell 1.

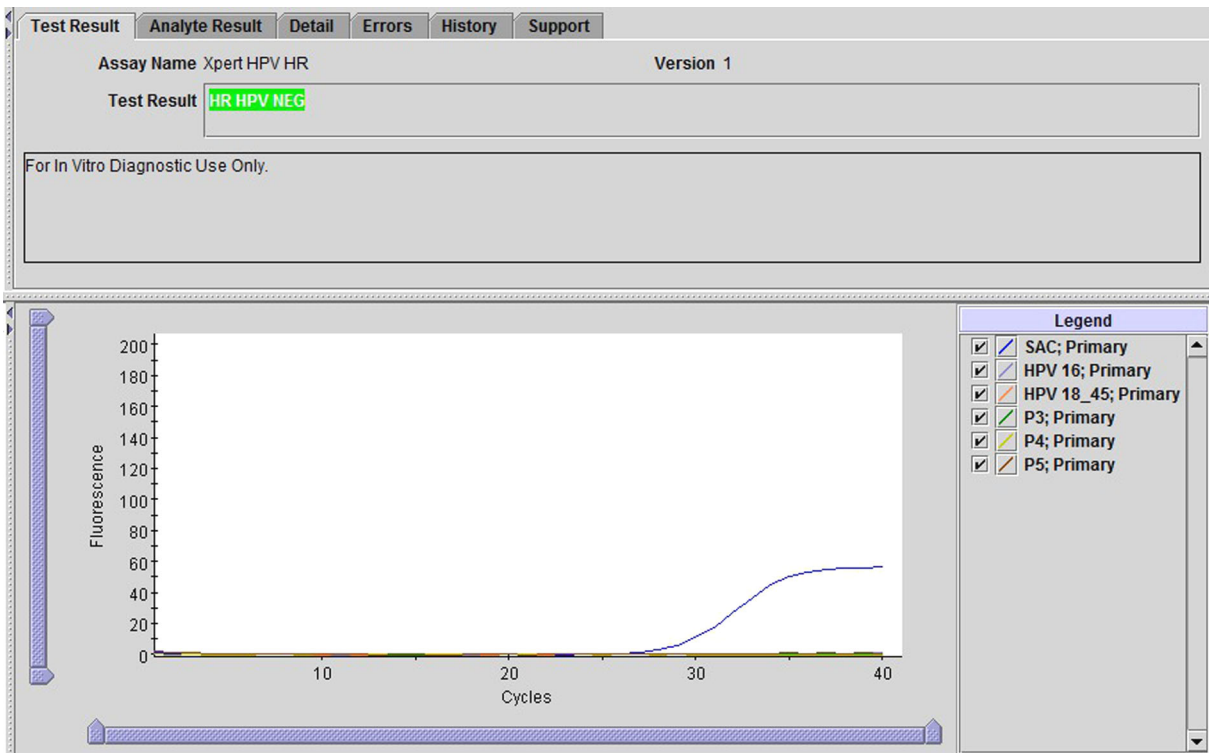
**Anm** Endast testresultaten för det test som valts kommer att samlas in när testen startas.

**Tabell 1. Xpert HPV – Resultat och tolkningar**

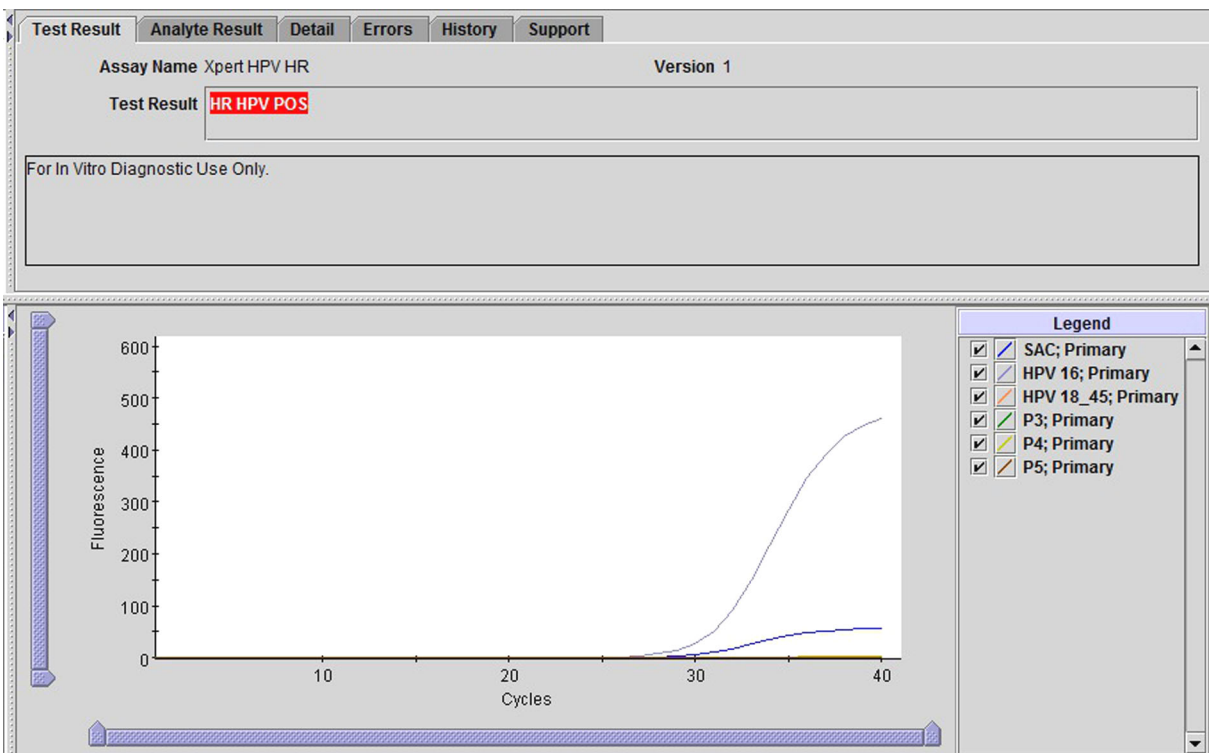
Resultat	Tolkning
<b>HR HPV POS</b> Se Figur 9.	Högrisk HPV-DNA detekteras som positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Högrisk HPV-DNA-målet har en cykeltröskel inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: Inte tillämplig. SAC ignoreras eftersom HPV-målamplicering kan konkurrera med denna kontroll.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>HPV 16 POS</b> Se Figur 11, Figur 13 och Figur 16.	HPV 16 DNA detekteras som positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 16 DNA-målet har en cykeltröskel inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: Inte tillämplig. SAC ignoreras eftersom HPV-målamplicering kan konkurrera med denna kontroll.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 POS</b> Se Figur 14 och Figur 16.	HPV 18_45 DNA detekteras som positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 18/45 DNA-målet har en cykeltröskel inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: Inte tillämplig. SAC ignoreras eftersom HPV-målamplicering kan konkurrera med denna kontroll.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>ANNAN HR HPV POS (OTHER HR HPV POS)</b> Se Figur 15 och Figur 16.	Annan högrisk HPV-DNA detekteras som positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annat högrisk HPV-DNA-mål har en cykeltröskel inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: Inte tillämplig. SAC ignoreras eftersom högrisk HPV-målamplicering kan konkurrera med denna kontroll.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>HR HPV NEG (HR HPV NEG)</b> Se Figur 8.	Högrisk HPV-DNA ligger under detektionsnivån. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Högrisk HPV-DNA-målet har en cykeltröskel inom giltigt intervall och/eller en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: GODKÄND (PASS); PCR-amplicering av SAC-målet ger en Ct inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>

Resultat	Tolkning
<b>HPV 16 NEG (HPV 16 NEG)</b> Se Figur 10, Figur 12, Figur 14 och Figur 15.	HPV 16 DNA ligger under detektionsnivån. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 16 DNA-målet har en cykeltröskel som inte ligger inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt under tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: GODKÄND (PASS); PCR-amplifiering av SAC-målet ger en Ct inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG)</b> Se Figur 10, Figur 11, Figur 12, Figur 13 och Figur 15.	HPV 18-45 DNA ligger under detektionsnivån. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 18/45 DNA-målet har en cykeltröskel som inte är inom giltigt intervall och/eller en fluorescensslutpunkt under tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: GODKÄND (PASS); PCR-amplifiering av SAC-målet ger en Ct inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>ANNAN HR HPV NEG (OTHER HR HPV NEG)</b> Se Figur 12, Figur 13 och Figur 14.	Annan högrisk HPV-DNA ligger under detektionsnivån. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Högrisk HPV-DNA-målet har en cykeltröskel som inte ligger inom giltigt intervall och/eller en fluorescensslutpunkt under tröskelinställningen.</li> <li>• SAC: GODKÄND (PASS); PCR-amplifiering av SAC-målet ger en Ct inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>OGILTIGT (INVALID)</b> Se Figur 17.	Förekomst eller frånvaro av HPV-DNA-mål kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 14. Omtestningsmetod. <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: INTE GODKÄND (FAIL); SAC Ct ligger inte inom giltigt intervall och/eller fluorescensslutpunkten ligger under tröskelinställningen.</li> <li>• PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>FEL (ERROR)</b>	Förekomst eller frånvaro av HPV-DNA-mål kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 14. Omtestningsmetod. <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• PCC: EJ GODKÄND (FAIL)*; alla eller en av probekontrollresultaten är ej godkända.</li> </ul> * Om probekontrollen godkänns, orsakas felet av att den maximala tryckgränsen överskrider det acceptabla intervallet, eller av ett fel på en systemkomponent.
<b>INGET RESULTAT (NO RESULT)</b>	Förekomst eller frånvaro av HPV-DNA-mål kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 14. Omtestningsmetod. Ett <b>INGET RESULTAT (NO RESULT)</b> tyder på att otillräckligt med data insamlades. Användaren stoppade till exempel ett pågående test eller ett strömavbrott uppstod. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• SAC: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• PCC: Inte tillämplig (NA)</li> </ul>

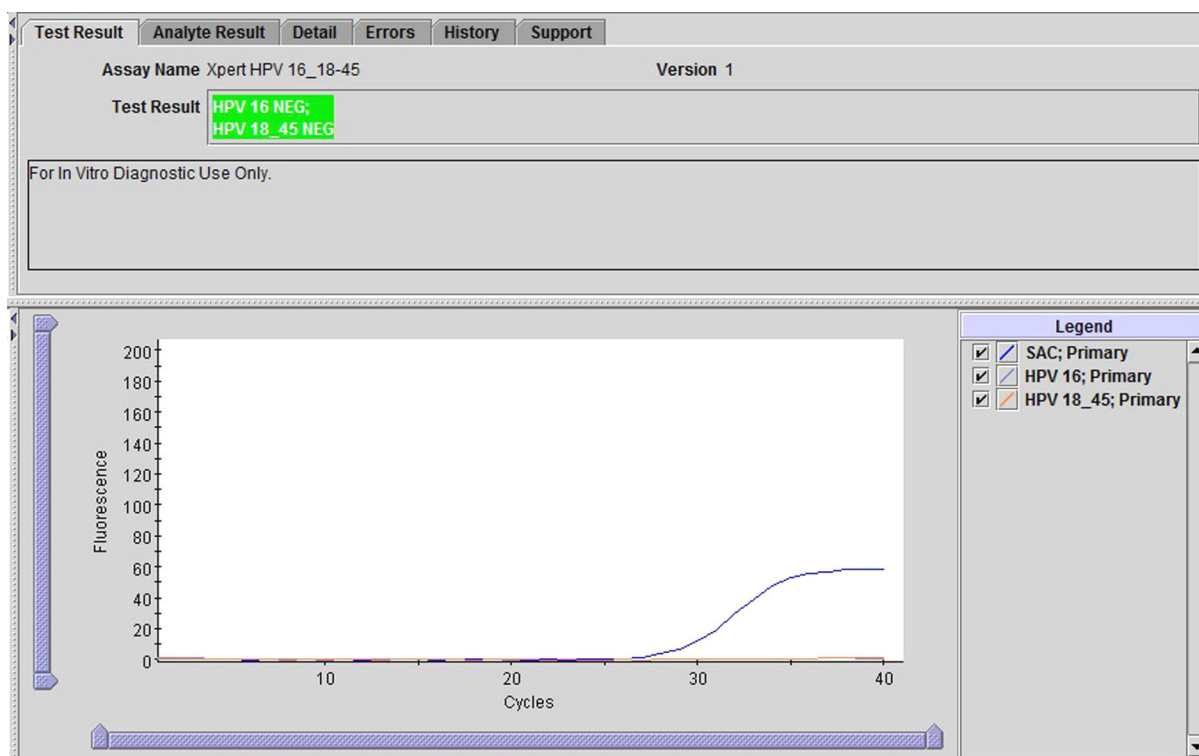
**Anm** Skärmarna som visas i detta avsnitt reflekterar exempel som använder tre test. Figur 8 och Figur 9 använder Xpert HPV HR, Figur 10 och Figur 11 använder Xpert HPV 16\_18-45 och Figur 12 till Figur 14 använder Xpert HPV HR\_16\_18-45-testet från nedrullningsmenyn. (Se Avsnitt 9.2. Starta testet och nedrullningsmenyn som visas i Figur 4).



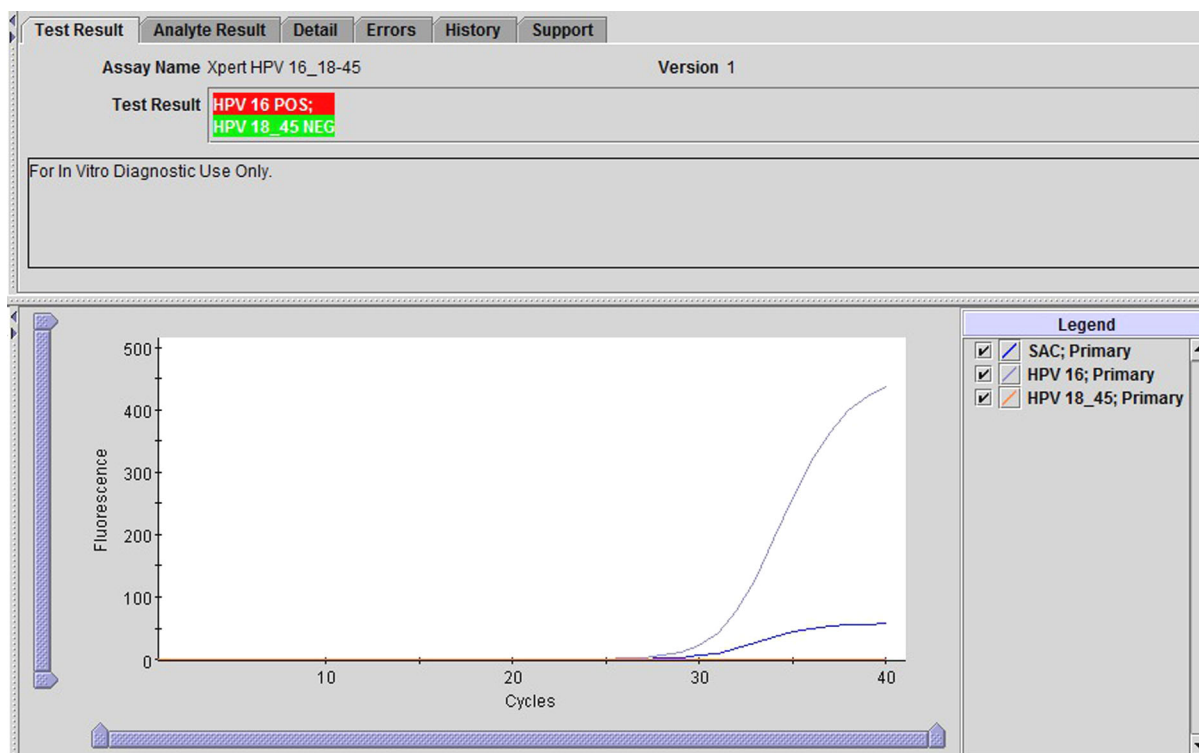
Figur 8. Högrisk HPV negativ (resultat med Xpert HPV HR)



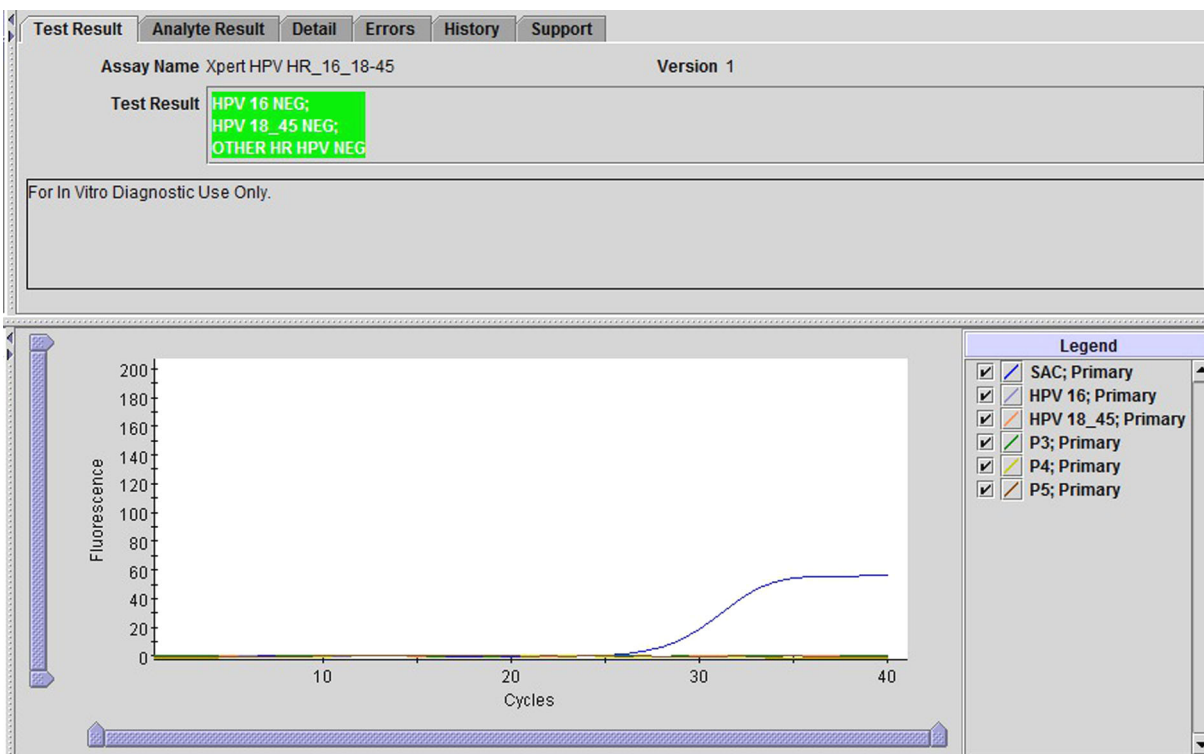
Figur 9. Högrisk HPV positiv (resultat med Xpert HPV HR)



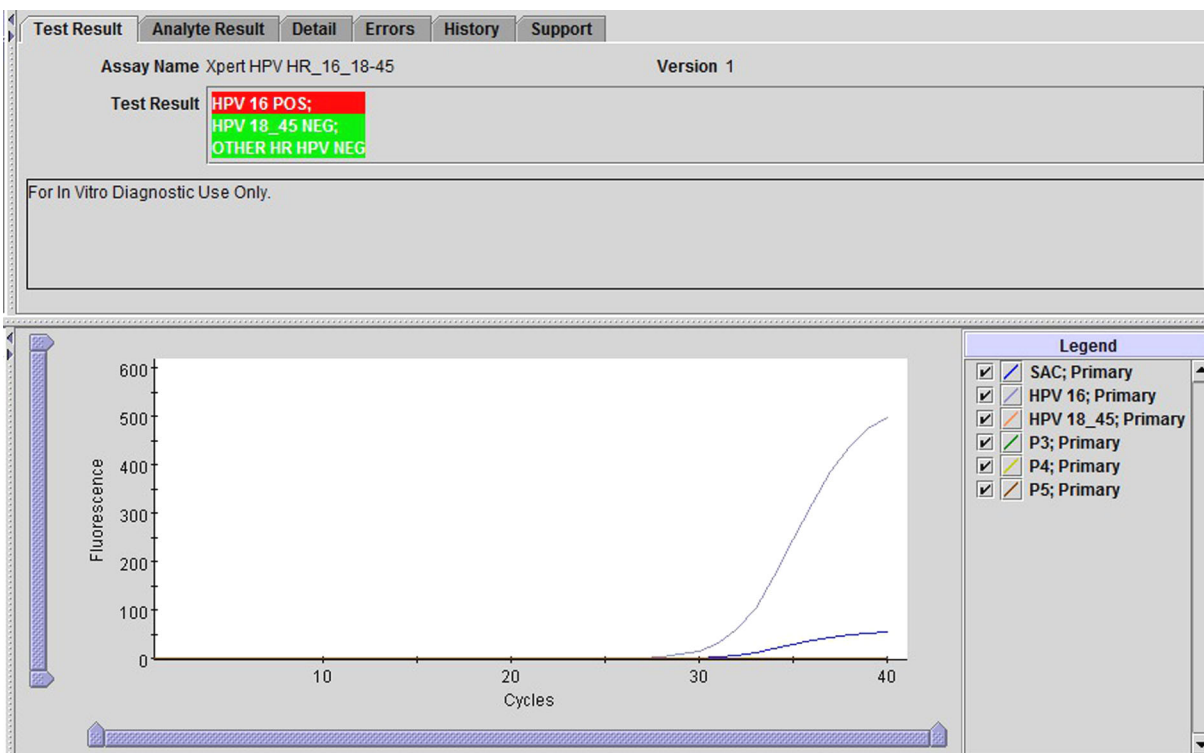
Figur 10. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)



Figur 11. PV 16 positiv; HPV 18-45 negativ (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)

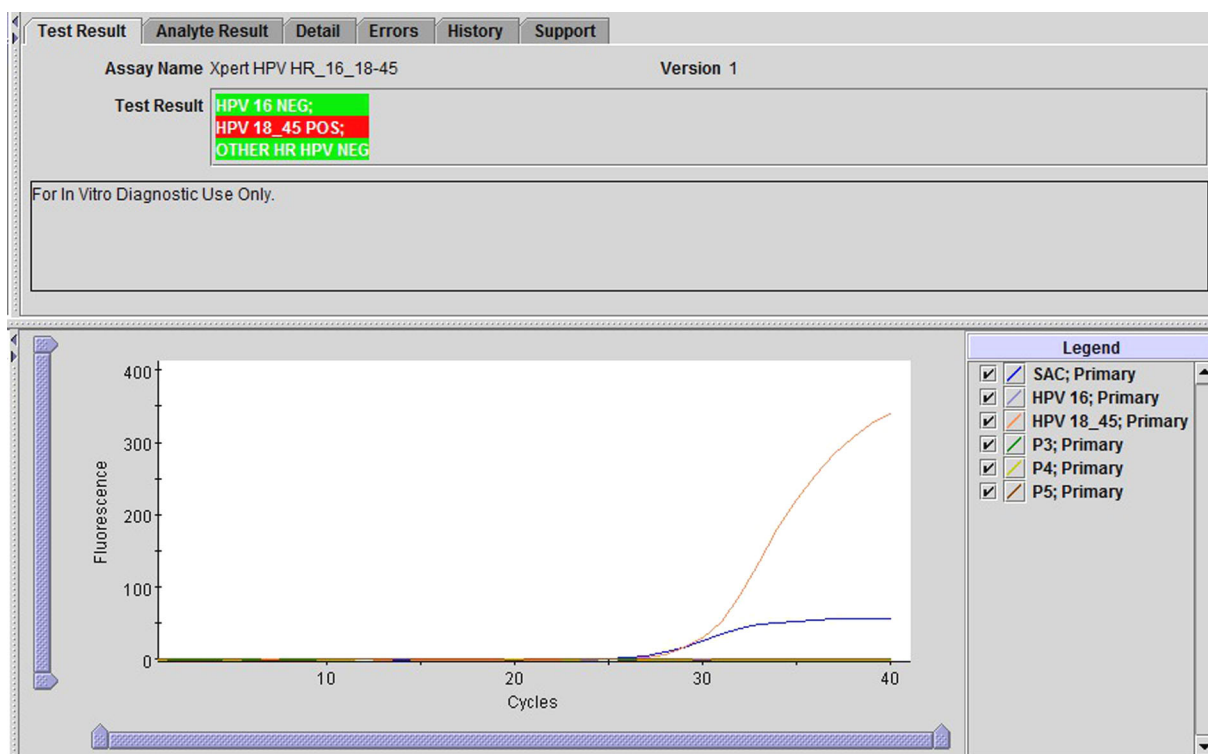


Figur 12. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; annan högrisk HPV negativ (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)

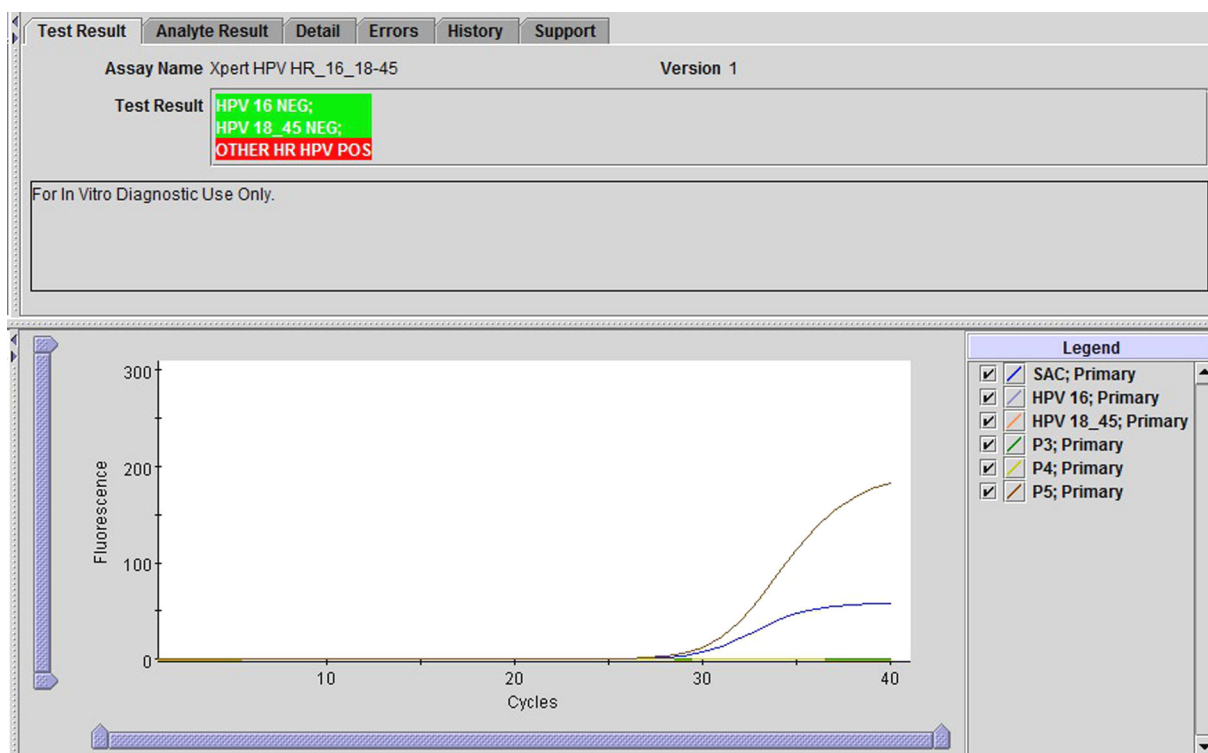


Figur 13. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ; annan högrisk HPV negativ (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)

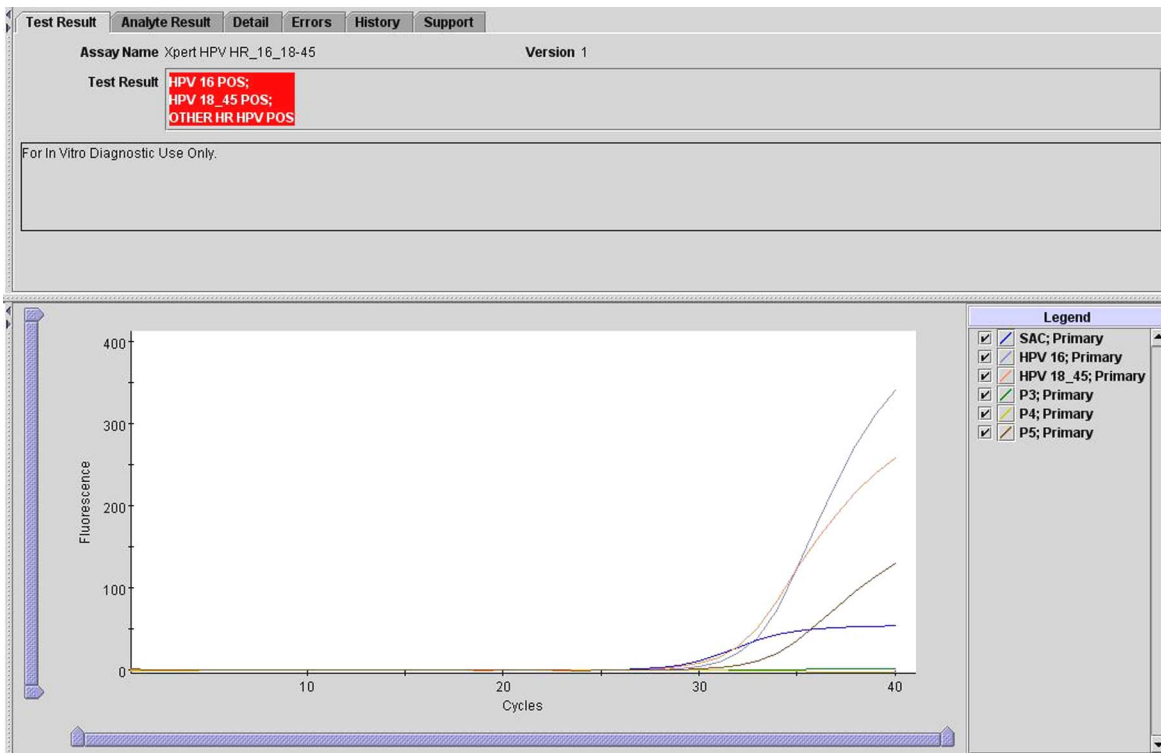




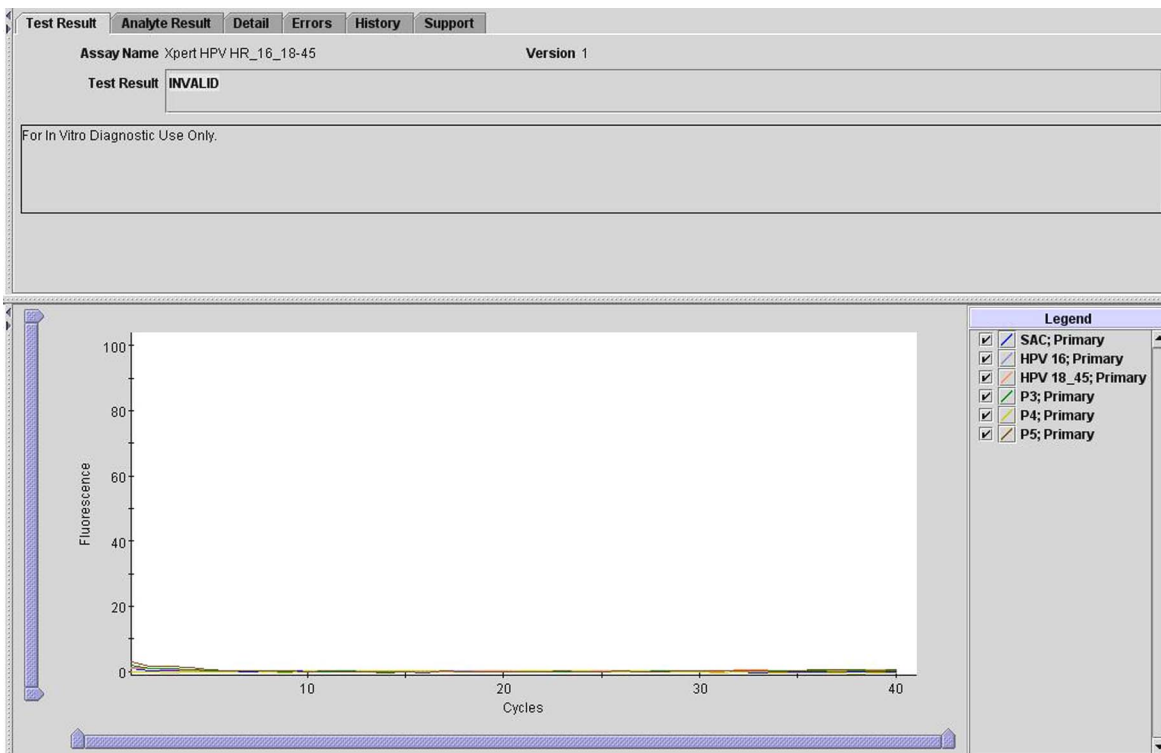
**Figur 14. HPV 16 negativ; HPV 18-45 positiv; annan högrisk HPV negativ (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)**



**Figur 15. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; annan högrisk HPV positiv (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)**



Figur 16. HPV 16 positiv; HPV 18-45 positiv; annan högrisk HPV positiv (resultat med Xpert HPV 16\_18-45)



Figur 17. HPV HR\_16\_18-45 ogiltig (resultat med Xpert HPV HR\_16\_18-45)

## 13 Anledningar till att upprepa testet

Om något av nedanstående testresultat uppstår, gör om testen enligt anvisningarna i Avsnitt 14. Omtestningsmetod.

- Ett **OGILTIG (INVALID)**-resultat anger att SAC inte godkändes, provet inte bearbetades korrekt, PCR inhiberades, eller att provet inte var tillfredsställande.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat anger att testen avbröts möjligen på grund av att ett reaktionsrör inte fylldes korrekt, ett reagensprobeintegritetsproblem detekterades, tryckgränserna överskreds, en probekontroll godkändes inte, eller ett ventilpositioneringsfel detekterades.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Användaren stoppade till exempel ett pågående test eller ett strömavbrott uppstod.

## 14 Omtestningsmetod

- Upprepa testningen med en ny kasset (återanvänd inte kassetten). Se Avsnitt 9. Metod.
- Ta fram det kvarlämnade provet.
- Om resterande provvolym är otillräckligt eller om omtestningen fortsätter att ge resultatet **OGILTIG (INVALID)**, **FEL (ERROR)** eller **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tar du ett nytt prov och upprepar testen med en ny kasset.

## 15 Begränsningar

- Eftersom detekteringen av HPV är beroende av det DNA som finns i provet, är pålitliga resultat beroende av korrekt provinsamling, hantering och förvaring.
- Xpert HPV-testet har endast validerats med cervikala prover som insamlats i PreservCyt-lösning med antingen en borstliknande anordning eller en endocervikal borste/spatel-kombination.
- Felaktiga testresultat kan uppstå på grund av felaktig insamling, tekniskt fel, sammanblandning av prov eller på grund av att antalet HPV-DNA-kopior ligger under detektionsgränsen för testen.
- Xpert HPV-testet har endast validerats med de metoder som anges i denna bruksanvisning. Modifiering av dessa metoder kan ändra testens prestanda.
- Assayinterferens kan observeras vid förekomst av: helblod ( $\geq 0,25$  % v/v), mononukleära celler i perifert blod (PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  celler/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  celler/ml), Vagisil-kräm mot klåda ( $\geq 0,25$  % vikt/volym (w/v)) eller Vagi-Gard fuktgel ( $\geq 0,5$  % vikt/volym (w/v)).
- Förekomsten av tjocka vaginalkrämer ( $> 0,25$  % vikt/volym (w/v)) i provet kan leda till att tryck avbryts.
- Effekterna av andra potentiella variabler som vaginala flytningar, användning av tampong, dusch och provinsamlingsvariabler har inte fastställts.
- Xpert HPV-testet ger kvalitativa resultat. Det finns inget samband mellan storleken på Ct-värdet och antalet celler i ett infekterat prov.
- Xpert HPV-testets prestanda har inte utvärderats hos patienter som är yngre än 18 år.
- Xpert HPV-testets prestanda har inte utvärderats hos kvinnor med en tidigare hysterektomi.
- Xpert HPV-testet har inte validerats för användning med vaginala pinnprov som samlats av en läkare eller en patient.
- Xpert HPV-testet har inte utvärderats hos patienter som genomgår behandling med antimikrobiella medel mot infektioner som t.ex. klamydia eller gonorré.
- Som med många diagnostiska test ska resultaten från Xpert HPV-testet tolkas tillsammans med andra laboratedata och kliniska uppgifter som finns tillgängliga för läkaren.
- Xpert HPV-testets prestanda har inte utvärderats för HPV-vaccinerade individer.
- Xpert HPV-testet har inte utvärderats i fall av misstänkt sexuell övergrepp.
- Prevalensen av HPV-infektion i en population kan påverka prestandan.
- Prov som innehåller mindre än 1 ml PreservCyt-lösning anses som otillfredsställande för Xpert HPV-testet.
- Xpert HPV-testets prestanda har inte utvärderats i cervikala prov som förbehandlats för cytologisk granskning med beredare andra än ThinPrep 2000 Processor.
- Ett negativt Xpert HPV-testresultat utesluter inte möjligheten av cytologiska abnormiteter eller framtida eller underliggande CIN2, CIN3, eller cancer.
- Xpert HPV-testet detekterar E6/E7 viralt DNA av följande högrisk HPV-typer: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68. Detta test detekterar inte E6/E7 DNA av HPV-lågrisktyper (t.ex. 6, 11, 42, 43, 44) eftersom det inte finns någon klinisk nytta för att utvärdera förekomst av lågrisktyper av HPV vid screening av cervikalcancer.
- Detektion av högrisk HPV-DNA är beroende av antalet kopior som förekommer i provet och kan i sin tur påverkas av provinsamlingsmetoder, patientfaktorer, infektionsstadie och förekomsten av interfererande substanser.

- Användningen av denna produkt måste begränsas till personal som utbildats i användningen av Xpert HPV-testet.
- Falskt positiva eller falskt negativa resultat kan uppstå med denna test.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av HPV-måtyper vilket resulterar i ett falskt negativt resultat.

## 16 Klinisk prestanda

Xpert HPV-test kliniska prestanda och egenskaper bedömdes i en prospektiv multicenterstudie i två stadier (sju platser i USA) som värvade kvinnor i alla åldrar som remitterats för utvärdering med kolposkopi baserat på ett eller flera tidigare onormala Pap-testresultat, ett onormalt Pap-testresultat i kombination med ett positivt högrisk HPV-testresultat, eller annan klinisk misstanke på cervixcancer. Två ThinPrep-prov (prov A och prov B) insamlades från varje individ vid tiden för kolposkopi för att stödja cytologigranskning och jämförelsetestning med Xpert HPV-test och två FDA-godkända, högrisk HPV-tester. Analyser med dessa jämförelsemetoder utfördes enligt respektive US-IVD bruksanvisning. Prov A bearbetades för cytologigranskning följt av analys med Xpert HPV-test. Prov B reserverades för HPV-analys med jämförelse HPV-tester och Xpert HPV-test. Bägge proverna insamlades med en endocervikal borste/spatel-kombination enligt bruksanvisningen för ThinPrep. Minst två cervikala stansbiopsier insamlades från varje individ liksom en endocervikal skrapning vid otillfredsställande kolposkopitvårderingar där dålig visualisering av övergången mellan skiv- och körtelepitel förelåg. Patologigranskning av biopsin och de endocervikala skrapningarna utfördes först lokalt som del av standardvård/patienthantering och sedan retrospektivt, på ett blindat sätt, av en panel bestående av tre granskningsexperter i patologi för att fastställa ett slutligt konsensusstatus för cervikal sjukdom. Stadium I av värvningen omfattade 144 individer (åldersintervall: 20–70 år) med 31 fall  $\geq$  CIN2. Data från stadium I användes för att uppskatta en uppsättning av kliniska ”cutoffs” för test i relation till  $\geq$  CIN2 och  $\geq$  CIN3 sjukdomsslutpunkter med användning av ett Receiver Operating Characteristic (ROC)-tillvägagångssätt (illustration av statistiskt samband). Stadium II av värvningen omfattade 564 individer (åldersintervall: 18–75 år) med 111 fall  $\geq$  CIN2. Data från stadium II användes för att förfina de kliniska ”cutoffs” i relation till  $\geq$  CIN2 och  $\geq$  CIN3 sjukdomsslutpunkter med användning av ett ROC-tillvägagångssätt. En homogenicitetsanalys utfördes retrospektivt för att bekräfta möjligheten att poola resultat från stadium I och stadium II. Resultaten går att poola över flera populationer och provparametrar.

Xpert HPV-testets kliniska sensitivitet och specificitet, jämförelsemetod 1 och jämförelsemetod 2 i stadium II-datauppsättningen i relation till ett  $\geq$  CIN2 sjukdomsstatus sammanfattas i Tabell 2.

**Tabell 2. Klinisk prestanda i relation till  $\geq$ CIN2 sjukdomsstatus<sup>a</sup>**

	Xpert HPV Test (prov A) <sup>b</sup>	Xpert HPV Test (prov B) <sup>c</sup>	Jämförelsemetod 1 <sup>d</sup>	Jämförelsemetod 2 <sup>e</sup>
<b>Sensitivitet</b>	(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 %)
<b>Specificitet</b>	(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 %)
<b>Positivt prediktivt värde</b>	(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 %)
<b>Negativt prediktivt värde</b>	(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 %)

<sup>a</sup> Punktuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.

<sup>b</sup> n = 538. Nio prov QNS för Xpert-testning; 17 prov obestämda initialt och vid omtest.

<sup>c</sup> n = 556. Åtta prov obestämda initialt och vid omtest.

<sup>d</sup> n = 564.

<sup>e</sup> n = 562. Två prov obestämda initialt och vid omtest.

Xpert HPV-testets kliniska sensitivitet och specificitet, jämförelsemetod 1 och jämförelsemetod 2 i stadium II-datauppsättningen i relation till ett  $\geq$  CIN3 sjukdomsstatus sammanfattas i Tabell 3.

**Tabell 3. Klinisk prestanda i relation till  $\geq$ CIN3 sjukdomsstatus<sup>a</sup>**

	Xpert HPV Test (prov A) <sup>b</sup>	Xpert HPV Test (prov B) <sup>c</sup>	Jämförelsemetod 1 <sup>d</sup>	Jämförelsemetod 2 <sup>e</sup>
<b>Sensitivitet</b>	(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 %)
<b>Specificitet</b>	(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 %)
<b>Positivt prediktivt värde</b>	(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 %)
<b>Negativt prediktivt värde</b>	(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 %)

<sup>a</sup> Punkttuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.

<sup>b</sup> n = 537. Nio prov QNS för Xpert-testning; 17 prov obestämda initialt och vid omtest; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status inte uppnått för ett prov.

<sup>c</sup> n = 555. Åtta prov obestämda initialt och vid omtest; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status inte uppnått för ett prov.

<sup>d</sup> n = 563. Konsensus om CIN2- kontra CIN3-status inte uppnått för ett prov.

<sup>e</sup> n = 561. Två prov obestämda initialt och vid omtest; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status inte uppnått för ett prov.

En bedömning av analytisk överensstämmelse i stadium II-datauppsättning visade övergripande överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och sig själv (prov A kontra prov B; n = 533 parade jämförelser) på 94,6 % (95 % konfidensintervall (KI) 92,3–96,3; kappastatistik 0,88). Övergripande överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet (prov B) och jämförelsemetod 1 (n = 556 parade jämförelser) var 92,4 % (95 % konfidensintervall (KI) 89,9–94,5; kappastatistik 0,83). Övergripande överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet (prov B) och jämförelsemetod 2 (n = 554 parade jämförelser) var 87,4 % (95 % konfidensintervall (KI) 84,3–90,0; kappastatistik 0,73).

Xpert HPV-testets kliniska prestanda för Pap-testprov A och B, sorterade efter individens åldersgrupp, fastställdes för både sjukdomsstatus  $\geq$ CIN2 och sjukdomsstatus  $\geq$ CIN3. Den kliniska prestandan i relation till  $\geq$ CIN2 sjukdom visas i Tabell 4 och den kliniska prestandan i relation till  $\geq$ CIN3 sjukdom visas i Tabell 5.

**Tabell 4. Xpert HPV-testets prestanda kontra  $\geq$ CIN2 sjukdom per åldersgrupp**

Åldersgrupp	Pap A		Pap B	
	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)

Åldersgrupp	Pap A		Pap B	
	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)
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-testets prestanda kontra ≥ CIN3 sjukdom per åldersgrupp

Åldersgrupp	Pap A		Pap B	
	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)	Sensitivitet % (95 % KI)	Specificitet % (95 % KI)
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)

En andra klinisk studie utfördes för att bedöma Xpert HPV-testets prestanda i populationer som mer liknade populationer avsedda för användning av organiserade screeningprogram för cervixcancer. Denna studie var en multicenter, metodjämförande studie som baserades på resterande prov insamlade i PreservCyt erhållna från kvinnor 20–60 år som deltog i organiserade screeningprogram för cervixcancer i Storbritannien. Med mycket få undantag insamlades all prov i denna studie med en borstlikande anordning enligt bruksanvisningen till ThinPrep. Samma två jämförelsemetoder inkluderades i denna studie med jämförelsemetod 1 som den primära jämförelsemetoden och jämförelsemetod 2 som den sekundära jämförelsemetoden. Provtorlekar för studien beräknades för två åldersgrupper (kvinnor i åldrarna 20–29 och kvinnor i åldrarna 30–60) som skulle stödja bedömningen om överensstämmelse (med 95 % konfidensintervall (KI)) och beräkningen av en kappastatistik (med 95 % konfidensintervall (KI)) i relation till varje jämförelsemetod.

I denna studie resterande prov med cytologiutvärderingsresultat upp i tre alikvoter för bedömning med Xpert HPV-testet och jämförelsemetoderna 1 och 2. Sekvensen för alikvotavlägsnande för analys med Xpert HPV och jämförelsemetod 1 randomiserades så att ~50 % av de första alikvoterna användes för Xpert HPV-analys och 50 % av de första alikvoterna användes för jämförelsemetod 1. Den tredje alikvoten reserverades alltid för analys med jämförelsemetod 2. Oavsett

aliquotsekvens blandades källprovet i flaskan innan avlägsnande av varje aliquot för att säkerställa provets homogenitet. Analys med jämförelsemetoderna utfördes enligt respektive CE-IVD bruksanvisning, vilka metodmässigt var identiska med US-IVD bruksanvisningarna. Analys av resultaten utnyttjade ”cutoff”-parametrarna från US-IVD bruksanvisningarna.

En analys av studiedata visade övergripande överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 1. Denna överensstämmelse är oberoende av individens ålderskategori (åldrarna 20–29 och åldrarna 30–60) och cytologistatus [normal (NILM, negativ för intraepitelial lesion eller malignitet) och sämre än normal (sämre än NILM)]. En sammanfattning av överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 1 visas i Tabell 6.

**Tabell 6. Överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 1**

Jämförande överensstämmelse	n	Positiv procentuell överensstämmelse	Negativ procentuell överensstämmelse	Övergripande procentuell överensstämmelse	Kappastatistik
<b>Sammanlagt<sup>a</sup></b>	3 438	90,4 % (87,9–92,6 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
<b>Ålder 20–29</b>	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)
<b>Ålder 30–60</b>	2 609	87,8 % (83,8–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,0 %)	0,84 (0,81–0,87)
<b>Cytologi normal</b>	2 798	85,3 % (81,0–88,9 %)	97,4 % (96,6–98,0 %)	95,9 % (95,1–96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,84)
<b>Cytologi &gt; Normal</b>	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)

<sup>a</sup> punktuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.

En analys av studiedata visar god överensstämmelse mellan Xpert HPV-assayen och jämförelsemetod 2. Denna överensstämmelse är oberoende av individens ålderskategori (åldrarna 20–29 och åldrarna 30–60) och cytologistatus [normal (NILM) och sämre än normal (sämre än NILM)]. En sammanfattning av överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 2 visas i Tabell 7.

**Tabell 7. Överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 2**

Jämförande överensstämmelse	n	Positiv procentuell överensstämmelse	Negativ procentuell överensstämmelse	Övergripande procentuell överensstämmelse	Kappastatistik
<b>Sammanlagt<sup>a</sup></b>	3 313	84,5 % (81,5–87,1 %)	96,3 % (95,5–97,0 %)	93,9 % (93,0–94,7 %)	0,81 (0,79 – 0,84)
<b>Ålder 20–29</b>	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)
<b>Ålder 30–60</b>	2 478	75,5 % (70,7–79,9 %)	97,1 % (96,3–97,8 %)	94,0 % (93,0–94,9 %)	0,75 (0,71–0,79)
<b>Cytologi normal</b>	2 798	76,9 % (72,3–82,2 %)	96,5 % (95,5–97,2 %)	94,0 % (93,0–95,0 %)	0,73 (0,69–0,77)
<b>Cytologi &gt; normal</b>	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)

<sup>a</sup> punktuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.

Som ett ytterligare mått på analytisk överensstämmelse bedömdes HPV-positivetsfrekvens efter cytologistatus i denna studie. I prov från liknande provstorlekar som bedömts med varje metod är de rapporterade HPV-positivetsfrekvenser med de tre HPV-metoderna lika och i generell överensstämmelse med rapporterade HPV-positivetsfrekvenser från andra populationer med låg sjukdomsprevalens (t.ex., ALTS-studien). En sammanfattning av HPV-positivetsfrekvenser som uppmätts med varje metod enligt cytologistatus visas i Tabell 8.

Tabell 8. HPV-positivitet enligt metod och cytologistatus

Kategori (UK/US)	Xpert HPV Test			Jämförelsemetod 1			Jämförelsemetod 2		
	Total	Pos	% pos	Total	Pos	% pos	Total	Pos	% pos
Normal/NILM	3 003	383	12,8	2 968	363	12,2	2 882	366	12,7
Gränsfall / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Låggradig dyskaryos (mild) / LSIL <sup>a</sup>	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Höggradig dyskaryos (måttlig) / HSIL <sup>b</sup>	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Höggradig dyskaryos (svår) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Övrigt	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
<b>Total</b>	<b>3 456</b>	<b>691</b>	<b>20,0</b>	<b>3 419</b>	<b>668</b>	<b>19,5</b>	<b>3 339</b>	<b>695</b>	<b>20,8</b>

<sup>a</sup> Låggradig skvamös intraepitelial lesion.

<sup>b</sup> Höggradig skvamös intraepitelial lesion.

Ett subset [249/3538 (7,8 %)] av proven som värvades i denna studie förbehandlades med Glacial Acetic Acid (GAA) före HPV-bedömning med Xpert HPV-testet och jämförelsemetoderna. En plats använde en modifierad version av en kommersiell metod [71/1169 (6,1 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), medan två andra platser använde laboratorieutvecklade metoder baserade på Espostis-metoden [153/1170 (13,1 %) respektive 25/1198 (2,1 %)].<sup>11-13</sup> Xpert HPV-testet visade god överensstämmelse med jämförelsemetoderna oberoende av GAA-förbehandlingsstatus. Se Tabell 9 och Tabell 10.

Tabell 9. Överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 1 i GAA-förbehandlade prov<sup>a</sup>

Jämförande överensstämmelse	n	Positiv procentuell överensstämmelse	Negativ procentuell överensstämmelse	Övergripande procentuell överensstämmelse	Kappastatistik
GAA-förbehandlade	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)
Obehandlade	3 180	89,7 % (87,0–92,0 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,0–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

<sup>a</sup> Punktuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.

Tabell 10. Överensstämmelse mellan Xpert HPV-testet och jämförelsemetod 2 i GAA-förbehandlade prov<sup>a</sup>

Jämförande överensstämmelse	n	Positiv procentuell överensstämmelse	Negativ procentuell överensstämmelse	Övergripande procentuell överensstämmelse	Kappa-statistik
GAA-förbehandlade	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)
Obehandlade	3 067	84,1 % (81,0–86,9 %)	96,5 % (95,7 – 97,2 %)	94,0 % (93,1–94,8 %)	0,81 (0,78–0,84)

<sup>a</sup> Punktuppskattningar är som anges. Konfidensintervallen är Fisher-Exact 95 % KI.



## 17 Detektionsgräns

Xpert HPV-testets analytiska sensitivitet eller detektionsgränsen (LoD) bedömdes med användning av:

1. HPV-positiva cellinjer: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) och HPV 68 (ME180) i PreservCyt-lösning innehållande en HPV-negativ cellinje (C33A)-bakgrund och
2. DNA-plasmider från 14 högrisk HPV-måltyper på en human kvinnlig genomisk DNA-bakgrund.

### 17.1 HPV-positiva cellinjer

Detektionsgränsen (LoD) för HPV 16, HPV 18, HPV 45 och HPV 68 uppskattades genom att köra replikat på 20 vid minst sex koncentrationer för vardera cellinje med användning av en reagenslot av Xpert HPV-testet. LoD uppskattades genom probitanalys. Angivna LoD:er bekräftades genom analys av minst 20 replikat utspädda till de uppskattade LoD-koncentrationerna med användning av tre reagensloter av Xpert HPV-testet. Angiven LoD definierades som koncentrationen vid vilken 95 % av minst 20 replikat är positiva per reagenslot (Tabell 11).

### 17.2 HPV-DNA-plasmider

Detektionsgränsen (LoD) för 14 högrisk HPV-DNA-plasmider bekräftades med minst 60 replikat över två operatörer och tre reagensloter. Testen kördes på olika dagar. Nivån (i kopior per PCR-reaktion) vid vilken den övergripande sant positiva frekvensen är statistiskt större än 95 % poolad över tre reagensloter fastställdes för var och en av HPV-DNA-plasmiderna (Tabell 12).

Tabell 11. Detektionsgräns: HPV-positiva cellinjer

HPV-typ	LoD uppskatt. med probit (celler/ml)	95 % KI	99,9 % konfidensintervall (KI)	Konf.nivå (celler/ml)	Reagenslot	Pos av 20 rep.	Mv Ct (mål)	SD Ct (mål)	Totalt Mv Ct (mål)	Totalt SD Ct (mål)	% pos	Totalt % pos
16	71	55–87	52–127	122	Lot 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lot 2	19	35,0	1,4			95	
					Lot 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Lot 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lot 2	19	35,3	0,9			95	
					Lot 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Lot 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lot 2	20	37,0	1,2			100	
					Lot 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Lot 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lot 2	19	35,9	0,7			95	
					Lot 3	20	36,2	0,5			100	

Tabell 12. Detektionsgräns: HPV-DNA-plasmider

Mål	Testad kopienivå	Provantal	FN	% pos	Lägre ensidig 95 % konfidensintervall (KI)	Poolat Mv Ct.	SD Ct
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

Mål	Testad kopienivå	Provantal	FN	% pos	Lägre ensidig 95 % konfidensintervall (KI)	Poolat Mv Ct.	SD Ct
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543
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 Assayens precision och reproducerbarhet

Xpert HPV-testets precision och reproducerbarhet bedömdes i en 12-dagars, multicenterstudie där två operatörer vid var och en av tre platser blindtestade en precisionspanel med 16 medlemmar två gånger per dag. Denna panel bestod av både planerade prov (odlade celler innehållande olika typer av HPV på en bakgrund av icke-HPV-innehållande odlade celler) och poolade kliniska prover i PreservCyt. Varje plats använde en annan konfiguration av GeneXpert-systemet (en plats använde endast GX IV, en plats använde en GX XVI och en plats använde en Infinity 80). Tre loter av HPV-test användes för varje fyradagarsperiod under studietestningen. I slutet av studien hade varje medlem i precisionspanelen bedömts 144 gånger. Data sammanfattas per assaykanal, 16 representerade HPV 16-kanal, 18/45 för HPV 18- och HPV 45-kanalerna, 31 för HPV 31- och andra typkanaler, 51 för HPV 51- och HPV 59-kanalerna och 39 för HPV 39- och andra typkanaler. Se Tabell 13 och Tabell 14.

Tabell 13. Xpert HPV precision och reproducerbarhet:  
Panelbeskrivning och positiv överensstämmelse <sup>a, b</sup>

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Planerat prov (HPV 16 hög 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)
Planerat prov (HPV 16 låg 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)
	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)
Planerat prov (HPV 16 måttlig 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)

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Planerat prov (HPV 18 hög negativ)</b>	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)
<b>Planerat prov (HPV 18 låg positiv)</b>	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)
	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)
<b>Planerat prov (HPV 18 måttlig positiv)</b>	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)
<b>Planerat prov (HPV 68 hög negativ)</b>	16	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Planerat prov (HPV 68 låg 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)
	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)
Planerat prov (HPV 68 måttlig 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)
Planerat prov (HPV 16/45/68 låg 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)

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Planerat prov (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)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
Poolat kliniskt prov (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)
Poolat kliniskt prov (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)

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
<b>Poolat kliniskt prov (HPV 42, HPV 51, HPV 59)</b>	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)
<b>Poolat kliniskt prov (HPV 52)</b>	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)
<b>Poolat kliniskt prov (negativ)</b>	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)

Prov (Mål och relativ koncentration)	Assaykanal	Plats 1		Plats 2		Plats 3		Total överens- stämmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

<sup>a</sup> Överensstämmelse för negativa och högt negativa prover visas som % negativa; låg och måttligt positiv provöverensstämmelse visas som % positiva.

<sup>b</sup> Studien inkluderade totalt 34 obestämda: HPV 16 hög neg(2); HPV 16 låg pos(2); HPV 18 måttl pos(3); HPV 18 hög neg(3); HPV 18 måttl pos(3); HPV 68 hög neg(5); HPV 68 låg pos(3); HPV 68 måttl pos(2); HPV 16, 45, 68(2); planerat positivt prov-negativ(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); poolat kliniskt prov-negativ(2).

**Tabell 14. Xpert HPV – reproducerbarhet: Ct-varibilitet för panelmedlemmar <sup>a</sup>**

Prov (mål och relativ koncentration)	Assaykanal (specifik analyt)	N <sup>b</sup>	Genomsnittlig cykel- tröskel (Ct)	Mellan Platser		Mellan Operatörer		Mellan Loter		Mellan dagar		Inom Assay		Total	
				Stand- dard- avvi- kelse (SD)	CV (%)	Stand- dard- avvikelse (SD)	CV (%)	Stand- dard- avvi- kelse (SD)	CV (%)	Stand- dard- avvi- kelse (SD)	CV (%)	Stand- dard- avvi- kelse (SD)	CV (%)	Stand- dard- avvi- kelse (SD)	CV (%)
				Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)
Planerat prov (HPV 16 hög negativ)	16 (16)	12	38,4	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)
Planerat prov (HPV 16 låg 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
Planerat prov (HPV 16 måttlig 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
Planerat prov (HPV 18 hög negativ)	18/45 (18)	22	39,2	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)
Planerat prov (HPV 18 låg 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
Planerat prov (HPV 18 måttlig 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
Planerat prov (HPV 68 hög 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
Planerat prov (HPV 68 låg 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
Planerat prov (HPV 68 måttlig 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
Planerat prov (HPV 16/45/68 låg 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
Planerat prov (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
Poolat kliniskt prov (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)
	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
Poolat kliniskt prov (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
Poolat kliniskt prov (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)	Inte tilläm- plig (NA)



Prov (mål och relativ koncentration)	Assaykanal (specifik analyt)	N <sup>b</sup>	Genomsnittlig cykeltröskel (Ct)	Mellan Platser		Mellan Operatörer		Mellan Loter		Mellan dagar		Inom Assay		Total	
				Standardavvikelse (SD)	CV (%)	Standardavvikelse (SD)	CV (%)	Standardavvikelse (SD)	CV (%)	Standardavvikelse (SD)	CV (%)	Standardavvikelse (SD)	CV (%)	Standardavvikelse (SD)	CV (%)
	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	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)	Inte tillämplig (NA)
Poolat kliniskt prov (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
Poolat kliniskt prov (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

<sup>a</sup> NA anger otillräcklig kontinuerlig data för att utföra en ANOVA-analys.

<sup>b</sup> Resultat med Ct-värden som inte är noll av 144.

## 19 Analytisk specificitet

En panel med 47 mikroorganismer, inklusive bakterier, svamp och virus som ofta påträffas i kvinnliga könsorgan, liksom även 12 nära relaterade humana papillomavirustyper, testades med Xpert HPV-testet. Alla organismer spetsades till HPV-negativa celler (C33A) i PreservCyt-lösning och till HPV-negativa celler spetsade med HPV 16-positiva celler (SiHa) vid tre gånger detektionsgränsen. Organismerna och testkoncentrationerna listas i Tabell 15. Den analytiska specificiteten var 100 % och ingen av organismerna interfererade med detektionen av HPV 16.

Tabell 15. Analytisk specificitetspanel

Organism	Testkoncentration	Organism	Testkoncentration
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 <sup>6</sup> celler/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> celler/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> EB <sup>a</sup> /mL	Epstein-Barr-virus (EBV)	1 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Hepatit B-virus (HBV)	3,6 x 10 <sup>6</sup> IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> celler/ml	Hepatit C-virus (HCV)	7,62 x 10 <sup>2</sup> IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Humant immunbristvirus 1 (HIV-1)	1 x 10 <sup>6</sup> kopior/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	1 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	1 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Humant papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> celler/ml	HPV 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml

Organism	Testkoncentration	Organism	Testkoncentration
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> celler/ml	HPV 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> celler/ml	HPV 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopior/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml		

<sup>a</sup> Elementärkroppar.

## 20 Interfererande substanser

Potentiellt interfererande endogena och exogena substanser som kan förekomma i cervikala prov utvärderades i relation till Xpert HPV-testets prestanda. Substanserna späddes individuellt till HPV-negativa celler spetsade med HPV 16-positiva celler (SiHa) vid tre gånger detektionsgränsen. Dessa substanser och testkoncentrationer är listade i Tabell 16. Interferens sågs med helblod (0,25 % v/v) i testprovet, men inte med någon av de andra endogena substanserna vid de givna testkoncentrationerna. Interferens sågs inte med någon av de exogena substanserna vid de givna testkoncentrationerna, utom för Vagisil-kräm mot klåda (0,25 % vikt/volym (w/v)) och Vagi·Gard fuktgel (0,5 % vikt/volym (w/v)). Tjocka krämer kan resultera i att tryck avbryts vid koncentrationer över 0,25 % vikt/volym (w/v) i testprovet.

Tabell 16. Potentiellt interfererande substanser

Substans	Koncentration
Helblod	0,25 % v/v
Slem	0,15 % volym/volym (v/v)
Leukocyter (PBMC)	1 x 10 <sup>5</sup> celler/ml
Vagisil kräm mot klåda	0,25 % vikt/volym (w/v)
Klotrimazol vaginalkräm	0,25 % vikt/volym (w/v)
Preparation H hemorrojdkräm	0,25 % vikt/volym (w/v)
Mikonazol 3	0,25 % vikt/volym (w/v)
Monistat 1	0,25 % vikt/volym (w/v)
Zovirax kräm för munsår	0,25 % vikt/volym (w/v)
Vagisil fuktkräm	10 % vikt/volym (w/v)
Vagi·Gard fuktgel	0,5 % vikt/volym (w/v)
KY Jelly glidmedel	10 % vikt/volym (w/v)
Yeast Gard-dusch	10 % v/v
Delfen vaginalt preventivskum	10 % vikt/volym (w/v)
VH Essentials Povidone-Iodine Medicated Douche	10 % v/v

Substans	Koncentration
Norforms Deodorant-suppositorier för kvinnor	10 % vikt/volym (w/v)

## 21 Överföringskontaminering

En studie genomfördes för att visa att fristående GeneXpert-kassetter för engångsbruk förhindrar överföringskontaminering vid körning av negativa prov efter körning av mycket högt positiva prov i samma GeneXpert-modul. Studien bestod av ett negativt prov som bearbetats inom samma GeneXpert-modul omedelbart efter ett mycket högt HPV 16-positivt prov (tillräckligt högt för att överskrida 95 % av de erhållna resultaten från prov från sjuka patienter i populationen för avsedd användning). Testschemat upprepades 20 gånger på två GeneXpert-moduler i totalt 42 körningar vilket resulterade i 20 positiva och 22 negativa prov. Alla 20 positiva prov rapporterade korrekt som HPV 16-positiva och alla 22 negativa prov rapporterades korrekt som HPV-negativa.

## 22 Referenser

1. 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.
2. 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. Hämtad January 4, 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Se senaste upplaga.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Se senaste upplaga.)
8. 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 2006 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEG and 1999/45/EG (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 Platser för Cepheid-huvudkontor

### Huvudkontor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 24 Teknisk assistans




Innan kontakt med Cepheid teknisk support, samla in följande information:















- Produktnamn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om några)
- Mjukvaruversion och, om tillämpligt, datorns service tag-nummer
- 

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

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 25 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas

Symbol	Betydelse
	Batchkod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Innehåller tillräckligt för $n$ tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	CE-märkning – europeisk överensstämmelse
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Varning
	Tillverkningsland
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



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 Revisionshistorik

Avsnitt	Beskrivning av ändringen
Tabell med symboler	CH REP- och importörsymboler lades till samt definitioner i symboltabellen. CH REP och importörsymboler lades till med adress i Schweiz.
Revisionshistorik	Uppdaterade tabell om revisionshistorik.