

Xpert[®] HPV v2

REF GXHPV2-CE-10

Bruksanvisning

CE 2797 IVD

Erklæringer om varemerker, patenter og opphavsrett

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.

© 2024-2025 Cepheid.

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 LEGITIM FORVENTNING. VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

© 2024-2025 Cepheid.

Se [Avsnitt 27](#), Revisjonshistorikk, for en beskrivelse av endringer.

Xpert[®] HPV v2

Kun til *in vitro*-diagnostisk bruk.

1 Proprietært navn

Xpert[®] HPV v2

2 Vanlig navn

Xpert HPV v2

3 Tiltent formål

3.1 Tiltent bruk

Xpert[®] HPV v2-testen utført på GeneXpert[®]-systemer er en automatisk, 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 v2 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 poolt resultat. Prøvene er begrenset til celler fra livmorhalsen tatt i PreservCyt[®] oppløsning (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 v2-testen.

- Xpert HPV v2-testen kan brukes med en Pap-prøve for å vurdere tilstedeværelse eller fravær av genotype 16 og 18/45 og andre høyrisiko HPV-genotyper hos voksne kvinner som har økt risiko for å utvikle livmorhalskreft eller tilstedeværelse av høygradig sykdom.
- Xpert HPV v2-testen kan brukes som en førstelinjes primær screeningtest for å identifisere voksne kvinner som har økt risiko for å utvikle livmorhalskreft eller tilstedeværelse av høygradig sykdom.

Denne informasjonen, sammen med legens vurdering av pasientens sykehistorie, andre risikofaktorer og profesjonelle retningslinjer, kan brukes til å styre pasientbehandling.

3.2 Tiltent bruker/miljø

Xpert HPV v2-testen er ment å utføres av helsepersonell som er opplært i bruken av testen. Denne testen er for bruk i et laboratoriemiljø.

4 Sammendrag og forklaring

Vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV er hovedårsaken til livmorhalskreft og er et forstadium for cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Tilstedeværelse av HPV er implisert i mer enn 99 % av tilfellene av livmorhalskreft på verdensbasis. Det anslås at HPV er ansvarlig for mer enn 90 % av tilfellene av livmorhalskreft.¹ HPV er et lite, nakent virus med dobbelttrådet DNA, med et genom på cirka 8000 nukleotider. Det finnes mer enn 150 forskjellige HPV-typer, og omtrent 40 typer HPV som kan infisere slimhinnene i anogenitalområdet hos mennesker.² Det er imidlertid bare en undergruppe på ca. 14 av disse typene som anses å gi høy risiko for utvikling av livmorhalskreft og forstadier til livmorhalskreft. Nyere funn tyder

på at typespesifikke HPV-DNA-baserte screeningtester og -protokoller bør fokusere på HPV-typene 16, 18 og 45.³ På verdensbasis ble HPV-typene 16, 18 og 45 funnet i 75 % av alle plateepitelkarsinomer, og ble funnet å være assosiert med omtrent 80 % av alle tilfeller av invasivt karsinom i cervix uteri.^{4,5}

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

5 Prosedyrens prinsipper

Xpert HPV v2-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, ekstraksjon og amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i kliniske prøver ved bruk av sanntids PCR. Systemene består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å kjøre tester og vise resultatene. Systemene krever GeneXpert-reagenskassetter til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og utfører prøveekstraksjonen og PCR-prosessene. Siden reagenskassetten er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se den relevante *operatørhåndboken for GeneXpert Dx* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity* for en fullstendig beskrivelse av systemene.

Xpert HPV v2-testen inkluderer reagenser for påvisning av høyrisiko HPV. Xpert HPV v2-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 v2-testen. Følg produsentens instruksjoner for å ta livmorhalsprøver.

En prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC) og en probekontroll (PCC) er også inkludert i reagenskassetten. 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 reagenskassetten, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Xpert HPV v2-testen inneholder primere og prober for påvisning av spesifikke genotyper eller sammenslåtte resultater som følger: "SAC" for Sample Adequacy Control, "HPV 16" for HPV 16, "HPV 18_45" for HPV 18/45 sammenslått resultat, "P3" for sammenslått resultat av enhver HPV-type 31, 33, 35, 52 eller 58, "P4" for det sammenslåtte resultatet av en av HPV-typene 51 eller 59, og "P5" for det sammenslåtte resultatet av HPV-typene 39, 56, 66 eller 68.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med

Xpert HPV v2-testsett (GXHPV2-CE-10) inneholder nok reagenser til å prosessere 10 kvalitetskontrollprøver og/eller prøver.

Settet inneholder følgende:

Xpert HPV v2 reagenskassetter		10
Komponent/reagens	Aktiv ingrediens	Mengde
Perler (frysetørket)	Taq-DNA-polymerase <50 U/perle	2 per reagenskasset
	Primere og prober <0,001 %	
	dNTP-er <0,05 %	
	Primere og prober <0,001 %	
	Proteinstabilisator <0,5 % (bovin opprinnelse)	
Reagens	Chelateringsmiddel <0,05 %	2 ml per reagenskasset
	Tris-buffer <0,5 %	
	Vaskemiddel <0,2 %	
	Salt <0,3 %	

	Ammoniumsulfat <0,3 %
	Salt 2 <0,1 %

Settet inneholder følgende ingredienser:

Settets komponenter

1 ml overføringspipetter til engangsbruk	1 pose med 10 per sett
CD	1 per sett
• Analysedefinisjonsfiler (ADF) • Instruksjoner for å importere ADF i GeneXpert-programvaren • Bruksanvisning (IFU)	

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

Merknad Proteinstabilisatoren (bovin opprinnelse) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovin 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 v2 test-reagenskassetten ved 2–28 °C frem til utløpsdatoen som er angitt på etiketten.
- Ikke åpne lokket på reagenskassetten før du er klar til å utføre testen.
- Ikke bruk en reagenskassetten som har lekket.
- Ikke bruk en reagenskassetten som har vært fryst.
- Ikke bruk en reagenskassetten etter utløpsdatoen.

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 System eller GeneXpert Infinity System (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin med proprietær GeneXpert-programvare versjon 4.3 eller høyere (GeneXpert Dx-systemet), Xpertise 6.1 eller høyere (GeneXpert Infinity-systemet), strekkodeskanner og relevant operatørhåndbok for GeneXpert-systemet
- Skriver (Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.)
- Blekemiddel eller natriumhypokloritt
- Etanol eller denaturert etanol

7 Advarsler og forholdsregler

- Kun til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- Patogene mikroorganismer, inkludert hepatittvirus og humant immunsviktvirus (HIV), kan være til stede i kliniske prøver. Håndter alle biologiske prøver, inkludert brukte reagenskassetter, som om de kan overføre smittefarlige stoffer. 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. Centers 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.
- Biologisk prøvemateriale, overføringsutstyr og brukte kassetter skal anses som i stand til å overføre smittefarlige stoffer, og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte reagenskassetter og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikke nasjonale eller regionale avhendingsprosedyrer. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare

retningslinjer for riktig avhending, skal biologisk prøvemateriale og brukte reagenskassetter avhendes i henhold til 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.
- Ikke erstatt Xpert HPV v2-reagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne lokket på Xpert HPV v2-kassetten unntatt ved tilsetting av prøven.
- Ikke bruk kassetter som har falt etter at de ble tatt ut av emballasjen.
- Ikke rist reagenskassetten. Hvis kassetten ristes eller faller etter at kassetten er åpnet, kan den gi ugyldige resultater.
- Ikke klistre prøve-ID-etiketten på reagenskassetts lokk eller på strekkodeetiketten.
- Ikke bruk kassetter som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert HPV v2-kassettil engangsbruk brukes til å prosessere én test. Ikke gjenbruk prosesserte reagenskassetter.
- Pipetten til engangsbruk brukes for å overføre ett prøvemateriale. Brukte pipetter til engangsbruk skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk reagenskassetten hvis den har 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, må du rengjøre det kontaminerte området grundig med en konsentrasjon på 1:10 fortykning av vanlig klorholdig blekemiddel eller natriumhypokloritt og deretter en løsning med 70 % etanol eller 70 % isopropanol. Tørk arbeidsflatene helt tørre før du fortsetter.
- Egnede sikkerhetstiltak skal tas ved eventuell sprut av blekemiddel, og det anbefales å ha fasiliteter for tilstrekkelig øyevask eller hudskylling for håndtering av slike hendelser.
- Se den relevante operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet eller operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet for instruksjoner for rengjøring og desinfeksjon av instrumentsystemet.

8 Kjemiske farer^{9,10}

Ingrediensene anses ikke som farlige i henhold til EU-direktiver eller -forordninger om klassifisering og merking av stoffer eller stoffblandinger.

9 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

- **Prøvetaking**

Livmorhalsprøver tatt i PreservCyt Solution er validert for bruk med Xpert HPV v2-testen. Følg produsentens instruksjoner for å ta livmorhalsprøver.

- **Transport av prøver**

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

- **Oppbevaring av prøver**

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

10 Prosedyre

Viktig Start testen innen 30 minutter etter at prøven er tilsatt i reagenskassetten.

10.1 Klargjøre prøven

Etter blanding av livmorhalsprøven, pipetteres minimum 1 ml prøve direkte inn i testreagenskassetten (se avsnitt 12.2).

- Bland livmorhalsprøven 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.

10.2 Klargjøre reagenskassetten

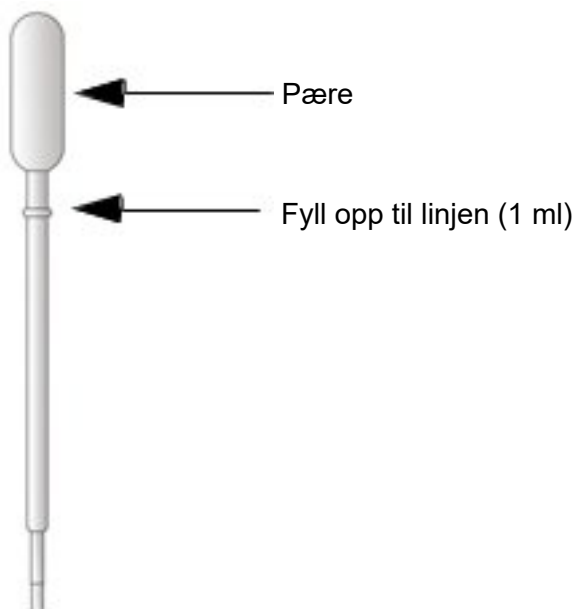
Viktig Start testen innen 30 minutter etter at prøven er tilsatt i reagenskassetten.

1. Bruk beskyttende engangshansker.
2. Inspiser testkassetten med henblikk på skade. Ikke bruk den hvis den er skadet.
3. Merk kassetten med prøveidentifikasjon.
4. Åpne lokket på testkassetten.
5. Tilsett prøven i testkassetten.

Merknad Ikke fjern den tynne plastfilmen som dekker kassetts indre ring.

- Hvis du bruker overføringspipetten som følger med settet (figur 1), åpner du lokket på prøverøret, tar overføringspipetten ut av emballasjen, klemmer ballongen på overføringspipetten, setter pipetten inn i røret og slipper opp ballongen for å fylle overføringspipetten til 1 ml-linjen (figur 1). Sørg for at pipetten fylles, uten at det er noen luftbobler til stede. Tøm pipettens innhold i kassetts prøvekammer (figur 2).

Viktig Unngå å tilsette for mye slim i kassetten.



Figur 1. Overføringspipette og fyllemerke



Figur 2. Xpert HPV v2-kassett (sett ovenfra)

6. Lukk lokket på kassetten. Sørg for at lokket knepper skikkelig på plass.

10.3 Importere analysedefinisjonsfilene

Viktig Sørg for at analysedefinisjonsfilene (ADF) for Xpert HPV v2-analysen er importert i programvaren før du starter testen.

Xpert HPV-testen kan konfigureres til å bruke en hvilken som helst av de tre ADF-ene som standard etter laboratoriets ønsker. Rekvisisjoner fra klinikere om betinget genotyping av HPV 16 eller HPV 18/45 kan bestilles under den genotypespesifikke HPV-testen, eller der det er indisert, kjøres som en del av en fullstendig høyrisiko-og-genotypetest.

- Bare-høyrisiko-HPV-test: Ved valg av **Xpert HPV v2 HR (Xpert HPV v2 HR)** rapporteres et positivt eller et negativt samlet resultat for tilstedeværelse av en eller flere av de 14 høyrisiko HPV-typene som detekteres.
- HPV 16, 18/45-genotypetest: Ved valg av **Xpert HPV v2 16 18-45 (Xpert HPV v2 16 18-45)** rapporteres et positivt eller et negativt resultat for:
 - HPV 16, og for
 - HPV 18 eller HPV 45-genotype.

Spesifikke resultater for andre HPV-typer blir verken samlet inn eller vist.

- En kombinert høyrisiko-HPV-og-HPV-genotype-test: Ved valg av **Xpert HPV v2 HR 16 18-45 (Xpert HPV v2 HR 16 18-45)** rapporteres et positivt eller et negativt resultat for HPV 16, for HPV 18/45 og for tilstedeværelse av en eller flere av de øvrige 11 andre høyrisikotypene som «Other HR HPV (Andre HR HPV)». Bare testresultatet for testen som er valgt på dette trinnet, vil bli samlet inn når testen startes. Data som ikke samles inn, kan ikke gjenopprettes.

11 Kjøre testen

- For GeneXpert Dx System, se [Avsnitt 11.1](#).
- For GeneXpert Infinity System, se [Avsnitt 11.2](#).

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Starte testen

Før du starter testen, sørg for at:

- Viktig**
- Systemet kjører den riktige versjonen av GeneXpert Dx-programvaren som vises i avsnittet – Nødvendige materialer som ikke følger med.
 - Riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren.

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. For detaljerte instruksjoner, se *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Merknad Trinnene du må følge, kan avvike hvis systemadministratoren har endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på GeneXpert Dx System, slå deretter på datamaskinen og logg på. GeneXpert-programvaren starter automatisk. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
2. Logg på med ditt brukernavn og passord.
3. I vinduet **GeneXpert System (GeneXpert-system)** klikker du på **Create Test (Opprett test)**. Vinduet **Create Test (Opprette test)** åpnes. Dialogboksen **Scan Patient ID barcode (Skann pasient-ID-strekkode)** åpnes.
4. Skann eller skriv inn pasient-ID-en. Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på å skrive den riktig. Pasient-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **View Results (Vis resultater)** og i alle rapportene. Dialogboksen **Scan Sample ID barcode (Skann prøve-ID-strekkode)** åpnes.
5. Skann eller skriv inn prøve-ID-en. Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på å skrive den riktig. Prøve-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **View Results (Vis resultater)** og i alle rapportene. Dialogboksen **Scan Cartridge Barcode (Skann reagenskassetstrekkekode)** åpnes.
6. Skann strekkoden på reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felter: Select Assay (Velg analyse), Reagent Lot ID (Reagensparti-ID), Cartridge SN (Reagenskasset-serienummer) og Expiration Date (Utløpsdato).

Merknad Hvis strekkoden på reagenskassetten ikke kan skannes, må du gjenta testen med en ny reagenskasset. Hvis du har skannet reagenskassetts strekkode i programvaren og analysedefinisjonsfilen ikke er tilgjengelig, åpnes en skjerm som indikerer at analysedefinisjonsfilen ikke er lastet inn i systemet. Hvis du ser denne skjermen, skal du kontakte Cepheids tekniske brukerstøtte.

7. Klikk på **Start Test (Start test)**. I dialogboksen som åpnes, skriver du inn passordet ditt om nødvendig.
8. Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og sett inn kassetten.
9. Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukkes lampen.
10. Vent til systemet frigjør dørlåsen før du åpner moduløren, fjern deretter reagenskassetten.
11. Kast de brukte reagenskassetene i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

11.1.2 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. For mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene, se *GeneXpert Dx System Operator Manual* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Klikk på ikonet **View Results (Vis resultater)** for å vise resultater.
2. Når testen er ferdig, klikker du på knappen **Report (Rapport)** i vinduet **View Results (Vis resultater)** for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

11.2 GeneXpert Infinity System

11.2.1 Starte testen

Før du starter testen, sørg for at:

- Viktig**
- Systemet kjører riktig Xpertise-programvareversjon vist i avsnittet Nødvendige materialer som ikke følger med.
 - Riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren.

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. For detaljerte instruksjoner, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Merknad Trinnene du må følge, kan avvike hvis systemadministratoren har endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på instrumentet. Xpertise-programvaren vil automatisk starte. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveiikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows®.
2. Logg på datamaskinen, logg deretter på GeneXpert Xpertise-programvaren med brukernavnet og passordet ditt.
3. I arbeidsområdet **Xpertise Software Home (Xpertise-programvare hjem)** klikker du på **Orders (Bestillinger)**, og i arbeidsområdet **Orders (Bestillinger)** klikker du på **Order Test (Bestill test)**. Arbeidsområdet **Order Test - Patient ID (Bestille test - Pasient-ID)** åpnes.
4. Skann eller skriv inn pasient-ID-en. Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på å skrive den riktig. Pasient-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **View Results (Vis resultater)** og i alle rapportene.
5. Legg inn eventuell ytterligere informasjon som kreves av institusjonen din og klikk på **CONTINUE (FORTSETT)**. Arbeidsområdet **Order Test - Sample ID (Bestille test - Prøve-ID)** åpnes.
6. Skann eller skriv inn prøve-ID-en. Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på å skrive den riktig. Prøve-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **View Results (Vis resultater)** og i alle rapportene.
7. Klikk på **CONTINUE (FORTSETT)**. Arbeidsområdet **Order Test - Assay (Bestille test - Analyse)** åpnes.
8. Skann strekkoden på reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felter: Select Assay (Velg analyse), Reagent Lot ID (Reagensparti-ID), Cartridge SN (Reagenskassettserienummer) og Expiration Date (Utløpsdato).

Merknad

Hvis strekkoden på reagenskassetten ikke kan skannes, må du gjenta testen med en ny reagenskassett. Hvis du har skannet reagenskassetts strekkode i programvaren og analysedefinisjonsfilen ikke er tilgjengelig, åpnes en skjerm som indikerer at analysedefinisjonsfilen ikke er lastet inn i systemet. Hvis du ser denne skjermen, skal du kontakte Cepheids tekniske brukerstøtte.

Etter at reagenskassetten er skannet, åpnes arbeidsområdet **Order Test - Test Information (Bestille test – Testinformasjon)**.

9. Bekreft at informasjonen er riktig og klikk på **Submit (Send inn)**. I dialogboksen som åpnes, skriver du inn passordet ditt om nødvendig.
10. Plasser reagenskassetten på transportbåndet. Reagenskassetten blir automatisk lastet inn, testen kjører og den brukte reagenskassetten plasseres i avfallsbeholderen.

11.2.2 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. For mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. I **Xpertise-programvarehjem (Xpertise Software Home)**-arbeidsområdet klikker du på **RESULTATER (RESULTS)**-ikonet. Resultater-menyen åpnes.
2. I Resultater-menyen velger du **VIS RESULTATER (VIEW RESULTS)**-knappen. **Vis resultater (View Results)**-arbeidsområdet åpnes og viser testresultatene.
3. Klikk på **RAPPORT (REPORT)**-knappen for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

12 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 prøverør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **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 som relevant.

13 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert-instrumentsystemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises på fanen Test Result (Testresultat) i vinduet View Results (Vis resultater). Xpert HPV v2-testen gir testresultater for HPV-mål i henhold til resultatene og tolkningene vist i [Tabell 1](#).

Merknad Bare testresultatene for den valgte ADF vil bli samlet inn når testen startes.

Tabell 1. Xpert HPV v2-testresultater og tolkning

ADF	Resultat	Tolkning
Xpert HPV v2 HR	HR HPV POS (HR HPV POS)	Høyrisiko HPV-DNA er detektert som positivt. - Høyrisiko HPV-DNA-målet har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi HPV-målampifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
	HR HPV NEG (HR HPV NEG)	Høyrisiko HPV-DNA er under deteksjonsnivået. - Høyrisiko HPV-DNA-målet har en Ct ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. - SAC: BESTÅTT; PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
Xpert HPV v2 16_18-45 og Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 POS (HPV 16 POS)	HPV 16-DNA er detektert som positivt. - HPV 16-DNA-målet har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi HPV-målampifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
	HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS)	HPV 18_45-DNA er detektert som positivt. - HPV 18/45-DNA-målet har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi HPV-målampifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
Xpert HPV v2 16_18-45 og Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 NEG (HPV 16 NEG)	HPV 16-DNA er under deteksjonsnivået. - HPV 16-DNA-målet har en Ct ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. - SAC: BESTÅTT; PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
	HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG)	HPV 18-45-DNA er under deteksjonsnivået. - HPV 18/45-DNA-målet har en Ct ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. - SAC: BESTÅTT; PCR-amplifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.

ADF	Resultat	Tolkning
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	OTHER HR HPV POS (ANDRE HR HPV POS)	Andre høyrisiko HPV-DNA er detektert som positivt. - Andre høyrisiko HPV-DNA-mål har en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - SAC: Ikke relevant. SAC ignoreres fordi målampifikasjon av andre høyrisiko HPV kan konkurrere med denne kontrollen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
	OTHER HR HPV NEG (ANDRE HR HPV NEG)	Andre høyrisiko HPV-DNA er under deteksjonsnivået. - Andre høyrisiko HPV-DNA-mål har en Ct ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt under terskelinnstillingen. - SAC: BESTÅTT; PCR-ampifikasjon av SAC-målet gir en Ct innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
Gjelder for alle ADF-er	INVALID (UGYLDIG)	Tilstedeværelse eller fravær av HPV-mål-DNA kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14.2 . - SAC: IKKE BESTÅTT; SAC-Ct er ikke innenfor det gyldige området, og/eller et fluorescensendepunkt er under terskelinnstillingen. - PCC: BESTÅTT; alle probekontrollresultater er bestått.
	ERROR (FEIL)	Tilstedeværelse eller fravær av HPV-mål-DNA kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14.2 . - SAC: INTET RESULTAT - PCC: IKKE BESTÅTT*; alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått. * Hvis probekontrollen ble bestått, er feilen forårsaket av at maksimal trykkgrense overskrider godkjenningssområdet, eller av en systemkomponentsvikt.
	NO RESULT (INTET RESULTAT)	Tilstedeværelse eller fravær av HPV-mål-DNA kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 14.2 . NO RESULT (INTET RESULTAT) indikerer at det ikke ble samlet inn nok data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strøbrudd. - HPV: INTET RESULTAT - SAC: INTET RESULTAT - PCC: NA (Ikke relevant)

14 Tester som tas på nytt

14.1 Grunner til å gjenta testen

Hvis noen av følgende testresultatene oppstår, gjentas testen i henhold til instruksjonene i prosedyren for å teste på nytt.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer ett eller flere av følgende:
 - At SAC Ct-ene ikke er innenfor gyldig område.
 - Prøven ble ikke prosessert skikkelig, PCR ble hemmet, eller prøven var utilstrekkelig.
- Et **FEIL (ERROR)**-resultat indikerer at testen ble avbrutt. Mulige årsaker inkluderer at prøverøret ble fylt på feil måte, et integritetsproblem med en reagensprobe ble oppdaget, maksimum trykkgrense ble overskredet eller en ventilposisjonsfeil ble oppdaget.
- 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.

14.2 Prosedyre for å teste på nytt

- Hvis resultatet av en test er **UGYLDIG (INVALID)**, **FEIL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, bruk en ny reagenskasset til å teste den aktuelle prøven på nytt. (Ikke bruk reagenskassetten på nytt)
- Ta en ny reagenskasset ut av settet.
- Innhent gjenværende prøve.
- Gå til seksjon 10, prosedyre.
- 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 reagenskasset.

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 v2-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 v2-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 kløedempende 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 v2-testen gir kvalitative resultater. Det kan ikke trekkes noen korrelasjon mellom Ct-verdiens størrelse og antall celler i en infisert prøve.
- Xpert HPV v2-testens ytelse er ikke evaluert hos pasienter som er yngre enn 18 år.
- Xpert HPV v2-testens ytelse er ikke evaluert hos kvinner som har hatt hysterektomi.
- Xpert HPV v2-testen er ikke validert for bruk med vaginale prøvetakingspensler som er tatt av en lege eller en pasient.
- Xpert HPV v2-testen er ikke evaluert med pasienter som for tiden behandles med antimikrobielle agenser for infeksjoner som klamydia eller gonorré.
- Som med mange diagnostester skal resultater fra Xpert HPV v2-testen tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for legen.
- Ytelsen til Xpert HPV v2-testen er ikke evaluert for HPV-vaksinerte personer.
- Xpert HPV v2-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 v2-testen.
- Xpert HPV v2-testens ytelse er ikke evaluert i livmorhalsprøver preprosessert for cytologigjennomgang med andre prosessorer enn ThinPrep 2000 Processor.
- Et negativt Xpert HPV v2-testresultat utelukker ikke muligheten for cytologiske abnormiteter eller fremtidig eller underliggende CIN2, CIN3 eller kreft.
- Xpert HPV v2-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 v2-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 egenskapene til Xpert HPV v2-testen ble vurdert i en prospektiv multisenterstudie i to faser [syv steder i USA] som inkluderte kvinner i alle aldre som ble henvist til kolposkopiundersøkelse. Henvisningen var basert på ett eller flere tidligere unormale celleprøveresultater, et unormalt celleprøveresultat i kombinasjon med et positivt høyrisiko HPV-testresultat, eller annen klinisk mistanke om livmorhalskreft. To ThinPrep-prøver (prøve A og prøve B) ble tatt fra hver person på kolposkopitidspunktet for å muliggjøre cytologigjennomgang og komparatortesting med Xpert HPV v2-testen og de to FDA-godkjente høyrisiko HPV-testene. Analyser med disse komparator metodene ble utført i henhold til de respektive US-IVD-pakningsvedleggene. Prøve A ble prosessert for cytologigjennomgang etterfulgt av analyse med Xpert HPV v2-testen. Prøve B ble reservert for HPV-analyse med komparator-HPV-testene og Xpert HPV v2-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 overgangssonen 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. Fase I av rekrutteringen inkluderte 144 personer (alder: 20–70 år) med 31 tilfeller $\geq$ CIN2. Data fra fase I ble brukt til å estimere et sett med kliniske cut-off-verdier for testen ved sykdomsendepunktene $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3, med en ROC-tilnærming (Receiver Operating Characteristic). Fase II av rekrutteringen inkluderte 564 personer (alder: 18–75 år) med 111 tilfeller $\geq$ CIN2. Data fra fase II ble brukt til å finjustere de kliniske cut-off-verdiene ved sykdomsendepunktene $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3, med en ROC-tilnærming. Retrospektivt ble det utført en homogenitetsanalyse for å bekrefte poolability av resultatene fra fase I og fase II. Resultatene kan pooler på tvers av flere populasjons- og prøveparametere.

Klinisk sensitivitet og spesifisitet for Xpert HPV v2-testen, komparator metode 1 og komparator metode 2 i datasettet fra fase II ved sykdomsstatus $\geq$ CIN2 er oppsummert i [Tabell 2](#).

Tabell 2. Klinisk ytelse ved sykdomsstatus $\geq$ CIN2^a

	Xpert HPV v2-test (prøve A) ^b	Xpert HPV v2-test (prøve B) ^c	Komparator-metode 1 ^d	Komparator-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 %-KI.

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

^c n = 556. Åtte prøvematerialer var ubestemmelige etter første test og ved ny test.

^d n = 564.

^e n = 562. To prøvematerialer var ubestemmelige etter første test og ved ny test.

Klinisk sensitivitet og spesifisitet av Xpert HPV v2-testen, komparator metode 1 og komparator metode 2 i datasettet fra fase II ved sykdomsstatus $\geq$ CIN3 er oppsummert i [Tabell 3](#).

Tabell 3. Klinisk ytelse ved sykdomsstatus $\geq$ CIN3^a

	Xpert HPV v2-test (prøve A) ^b	Xpert HPV v2-test (prøve B) ^c	Komparator-metode 1 ^d	Komparator-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 %-KI.

^b n = 537. Ni prøvematerialer hadde utilstrekkelig mengde for Xpert-testing; 17 prøvematerialer var ubestemmelige etter første test og ved ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for ett prøvemateriale.

^c n = 555. Åtte prøvematerialer var ubestemmelige etter første test og ved ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for ett prøvemateriale.

^d n = 563. Konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for ett prøvemateriale.

^e n = 561. To prøvematerialer var ubestemmelige etter første test og ved ny test; konsensus om CIN2- kontra CIN3-status ble ikke oppnådd for ett prøvemateriale.

En vurdering av analytisk samsvar i datasettet fra fase II viste totalt samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og seg selv (prøve A kontra prøve B; n = 533 parede sammenligninger) på 94,6 % (95 %-KI 92,3–96,3; kappastatistikk 0,88). Totalt samsvar mellom Xpert HPV v2-testen (prøve B) og komparatormetode 1 (n = 556 parede sammenligninger) var 92,4 % (95 %-KI 89,9–94,5; kappastatistikk 0,83). Totalt samsvar mellom Xpert HPV v2-testen (prøve B) og komparatormetode 2 (n = 554 parede sammenligninger) var 87,4 % (95 %-KI 84,3–90,0; kappastatistikk 0,73).

Den kliniske ytelsen av Xpert HPV v2-testen for celleprøve A og B, sortert etter personens aldersgruppe, ble bestemt for begge sykdomsstatusene $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3. Den kliniske ytelsen ved sykdom $\geq$ CIN2 er presentert i [Tabell 4](#), og den kliniske ytelsen ved sykdom $\geq$ CIN3 er presentert i [Tabell 5](#).

Tabell 4. Xpert HPV v2-testens ytelse ved sykdom $\geq$ CIN2, etter aldersgruppe

	Celleprøve A		Celleprøve B	
Aldersgruppe	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (95 %-KI)	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (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)

	Celleprøve A		Celleprøve B	
Aldersgruppe	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (95 %-KI)	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (95 %-KI)
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 v2-testens ytelse ved sykdom ≥ CIN3, etter aldersgruppe

	Celleprøve A		Celleprøve B	
Aldersgruppe	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (95 %-KI)	Sensitivitet (95 %-KI)	Spesifisitet (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)

Det ble utført en annen klinisk studie for å vurdere ytelsen til Xpert HPV v2-testen i populasjoner som lignet mer på den populasjonen nevnt i «Tiltent 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 deltok i organiserte screeningprogrammer for livmorhalskreft i Storbritannia. Med få unntak ble alle prøvene i denne studien tatt med en børstelignende prøvetakingsenhet i henhold til pakningsvedlegget til ThinPrep. De samme to komparator metodene ble inkludert i denne studien, med komparator metode 1 som den primære komparator metoden og komparator metode 2 som den sekundære komparator metoden. Antall prøver for studien ble beregnet for to aldersgrupper (kvinner 20–29 år og kvinner 30–60 år) slik at det var mulig å gjøre en samsvarsvurdering (med 95 %-KI) og beregne en kappastatistikk (med 95 %-KI) med hver komparator metode.

I denne studien ble restprøver med cytologievalueringresultater delt i tre alikvoter for vurdering med Xpert HPV v2-testen og komparator metode 1 og 2. Alikvotfjerningssekvensen for analyse med Xpert HPV v2 og komparator metode 1 ble randomisert slik at ~50 % av de første alikvotene ble brukt til Xpert HPV v2-analyse og 50 % av de første alikvotene ble brukt til komparator metode 1. Den tredje alikvoten ble alltid reservert for analyse med komparator metode 2. Uavhengig av alikvotsekvensen ble røret med kildeprøven blandet før fjerning av hver alikvot for å sikre prøvehomogenitet. Analysen med komparator metodene ble gjennomført i henhold til de respektive CE-IVD-pakningsvedleggene, som prosedyremessig var identiske med US-IVD-pakningsvedleggene. Analysen av resultatene brukte cut-off-parameterne fra US-IVD-pakningsvedleggene.

En analyse av studiedata viste betydelig samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparator metode 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 dårligere enn normal (dårligere enn NILM)]. En oppsummering av samsvaret mellom Xpert HPV v2-testen og komparator metode 1 er vist i [Tabell 6](#).

Tabell 6. Samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 1

Sammenl. av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Totalt^a	3418	90,3 % (87,8–92,5 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
20–29 år	833	92,7 % (89,4–95,2 %)	94,9 % (92,6–96,7 %)	94,0 % (92,2–95,5 %)	0,88 (0,84–0,91)
30–60 år	2585	87,8 % (83,7–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,1 %)	0,84 (0,81–0,87)
Cytologi normal	2975	85,1 % (81,0–88,6 %)	97,1 % (96,8–98,0 %)	95,8 % (95,2–96,6 %)	0,81 (0,78–0,85)
Cytologi > normal	443	96,7 % (93,9–98,4 %)	91,0 % (85,1–95,1 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

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

En analyse av studiedata viser godt samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 2. Dette samsvaret er uavhengig av personens alderskategori (20–29 år og 30–60 år) og cytologistatus [normal (NILM) og dårligere enn normal (verre enn NILM)]. En oppsummering av samsvaret mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 2 er vist i [Tabell 7](#).

Tabell 7. Samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 2

Sammenl. av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Totalt^a	3418	84,5 % (81,8–87,3 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,1 % (93,3–94,9 %)	0,82 (0,79–0,84)
20–29 år	833	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,3 % (90,7–95,3 %)	93,6 % (91,8–95,2 %)	0,87 (0,83–0,90)
30–60 år	2585	76,0 % (71,2–80,3 %)	97,2 % (96,5–97,9 %)	94,2 % (93,3–95,1 %)	0,75 (0,71–0,79)
Cytologi normal	2975	77,9 % (73,3–82,2 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,1 %)	0,74 (0,70–0,78)
Cytologi > normal	443	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,6 % (87,8–97,2 %)	92,8 % (90,0–95,0 %)	0,83 (0,77–0,89)

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

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

Tabell 8. HPV-positivitet etter metode og cytologistatus

Kategori (UK/USA)	Xpert HPV v2-analyse			Komparatormetode 1			Komparatormetode 2		
	Totalt	Pos	% Pos (95 %-KI)	Totalt	Pos	% Pos (95 %-KI)	Totalt	Pos	% Pos (95 %-KI)
Normal / NILM	2975	374	12,6 (11,4–13,8)	2975	362	12,2 (11,0–13,4)	2975	367	12,3 (11,2–13,6)
I grenseland / ASC-US	215	113	52,6 (45,7–59,4)	215	108	50,2 (43,4–57,1)	215	120	55,8 (48,9–62,6)
Lavgradig dyskariose (mild) / LSIL ^a	149	116	77,9 (70,3–84,2)	149	120	80,5 (73,3–86,6)	149	126	84,6 (77,7–90,0)
Høygradig dyskariose	28	28	100,0 (87,7–100)	28	27	96,4 (81,7–99,9)	28	28	100,0 (87,7–100)
Høygradig dyskaryose (alvorlig) / HSIL ^b	35	35	100,0 (90,0–100)	35	34	97,1 (85,1–99,9)	35	35	100,0 (90,0–100)
Andre	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	9	56,3 (29,9–80,2)
Totalt	3418	676	19,9 (18,5–21,2)	3418	661	19,3 (18,0–20,7)	3418	685	20,0 (18,7–21,4)

^a Lavgradig platepitellesjon.

^b Høygradig platepitellesjon.

En undergruppe [245/3418 (7,2 %)] av prøvene innlemmet i denne studien ble forbehandlet med iseddik før HPV-vurdering med Xpert HPV v2-testen og komparatormetodene. Ett sted brukte en modifisert versjon av en kommersiell metode [70/1138 (6,2 %)] (CytoLyt, Hologic, Crawley, Storbritannia, EU), mens de to andre stedene brukte laboratorieutviklede prosedyrer basert på Espostis-metoden [henholdsvis 148/1129 (13,1 %) og 22/1151 (1,9 %)].^{11–13} Xpert HPV v2-testen viser godt samsvar med komparatormetodene uavhengig av forbehandling med iseddik. Se [Tabell 9](#) og [Tabell 10](#).

Tabell 9. Samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 1 for prøver forbehandlet med iseddik^a

Sammenl. av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Forbehandlet med iseddik	245	94,3 % (86,0–98,4 %)	96,6 % (92,7–98,7 %)	95,9 % (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Ubehandlet	3173	89,8 % (87,1–92,2 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

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

Tabell 10. Samsvar mellom Xpert HPV v2-testen og komparatormetode 2 for prøver forbehandlet med iseddik^a

Sammenl. av samsvar	n	Positivt samsvar i prosent	Negativt samsvar i prosent	Totalt samsvar i prosent	Kappastatistikk
Forbehandlet med iseddik	245	87,3 % (72,9–94,0 %)	94,3 % (89,7–97,2 %)	92,2 % (88,2–95,3 %)	0,81 (0,73–0,89)
Ubehandlet	3173	84,4 % (81,2–87,0 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,0 %)	0,82 (0,79–0,84)

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

17 Analytisk ytelse

17.1 Deteksjonsgrense

Den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (LoD) til Xpert HPV v2-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.

HPV-positive cellelinjer

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 kit-parti med Xpert HPV v2-testen. LoD-er ble estimert med probitanalyse. De hevdede LoD-ene ble verifisert ved å analysere minst 20 replikater fortynnet til de estimerte LoD-konsentrasjonene med tre kit-partier med Xpert HPV v2-testen. Hevdet LoD er definert som konsentrasjonen hvor minst 95 % av minst 20 replikater per reagensparti er positive (tabell 11).

HPV-DNA-plasmider

LoD for 14 høyrisiko HPV-DNA-plasmider ble bekreftet med minst 60 replikater over to operatører og tre partier. 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% KI	99,9% KI	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	

HPV-type	LoD est. med probit (celler/ml)	95% KI	99,9% KI	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
					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
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 v2-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 per dag. Dette panelet besto av både kunstige prøver (dyrkede celler som inneholdt forskjellige typer HPV i en bakgrunn av dyrkede celler som ikke inneholdt HPV) samt kliniske samleprøver i PreservCyt. Hvert sted brukte en annen konfigurasjon av GeneXpert-systemet (ett sted brukte bare GX IV-analysatorer, ett sted brukte en GX XVI, og ett sted brukte en Infinity 80). Tre partier med Xpert HPV v2-testen ble brukt for hver firedagersperiode med testing i studien. Ved studiens slutt var hvert medlem av presisjonspanelet blitt analysert 144 ganger. Dataene er oppsummert etter analysekanal, angitt som 16 for HPV 16-kanalen, 18/45 for HPV 18- og HPV 45-kanalen, 31 for kanalen for HPV 31 og andre typer, 51 for HPV 51- og HPV 59-kanalen, og 39 for kanalen for HPV 39 og andre typer. Se [Tabell 13](#) og [Tabell 14](#).

Tabell 13. Xpert HPV v2 presisjon og reproduserbarhet: Panelbeskrivelse og positivt samsvar ^{a, b}

Prøvemateriale (Mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Kunstig prøve (HPV 16 høyt 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 lavt 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)
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 høyt negativ)	16	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

Prøvemateriale (Mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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 lavt 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)
	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 høyt 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)

Prøvemateriale (Mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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 lavt 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)
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 lavt 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)

Prøvemateriale (Mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
Klinisk samleprøve (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)
Klinisk samleprøve (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)

Prøvemateriale (Mål og relativ konsentrasjon)	Analyse-kanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Totalt samsvar
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Klinisk samleprøve (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)
Klinisk samleprøve (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)
Klinisk samleprøve (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 høyt negative prøver vises som % negative; samsvar for lavt og moderat positive prøver vises som % positive.

^b Studien inkluderte i alt 34 ubestemmelige prøver: HPV 16 høyt neg (2); HPV 16 lavt pos (2); HPV 18 mod pos (3); HPV 18 høyt neg (3); HPV 18 mod pos (3); HPV 68 høyt neg (5); HPV 68 lavt pos (3); HPV 68 mod pos (2); HPV 16, 45, 68 (2); CP-negativ (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); PC-negativ (2).

Tabell 14. Xpert HPV v2 reproduserbarhet: Panelmedlemmenes Ct-variasjon^a

Prøvemateriale (mål og relativ konsentrasjon)	Analyse- kanal (spesifikk analytt)	n ^b	Gj.sn. Ct	Mellom steder		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom dager		Innen analyse		Totalt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kunstig prøve (HPV 16 høyt negativ)	16 (16)	12	38,4	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
Kunstig prøve (HPV 16 lavt 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 høyt negativ)	18/45 (18)	22	39,2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
Kunstig prøve (HPV 18 lavt 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 høyt 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 lavt 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 lavt 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
Klinisk samleprøve (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
	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
Klinisk samleprøve (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
Klinisk samleprøve (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
	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	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
Klinisk samleprøve (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
Klinisk samleprøve (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 IA indikerer utilstrekkelige kontinuerlige data til å utføre en ANOVA-analyse.

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

19 Analytisk spesifisitet

Et panel på 47 organismer, inkludert bakterier, sopp og virus som ofte finnes i kvinners urogenitalsystem, samt 12 nært beslektede humane papillomavirustyper, ble testet med Xpert HPV v2-testen. Alle organismene ble tilsatt i HPV-negative celler (C33A) i PreservCyt-løsning og i HPV-negative celler anriket med 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 TCID ₅₀ /ml
<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 IU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 × 10 ⁷ celler/ml	Hepatitt C-virus (HCV)	7,62 × 10 ² IU/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 Elementary Bodies (Virus i elementær form).

20 Potensielt interfererende stoffer

Potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer som kan være til stede i livmorhalsprøver, ble evaluert med hensyn til ytelsen av Xpert HPV v2-testen. Stoffene ble individuelt fortynnet i HPV-negative celler anriket med 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 % v/v) 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 Anti-Itch Cream (0,25 % w/v) og Vagi-Gard Moisturizing Gel (0,5 % w/v). Tykke kremer kan føre til trykkavbrudd ved konsentrasjoner over 0,25 % w/v i testprøven.

Tabell 16. Potensielt interfererende stoffer

Stoff	Konsentrasjon
Fullblod	0,25 % v/v
Slim	0,15 % v/v
Leukocytter (PBMC)	1 × 10 ⁵ celler/ml
Vagisil Anti-Itch Cream	0,25 % w/v
Klotrimazol vaginalkrem	0,25 % w/v
Preparation H Hemorrhoidal Cream	0,25 % w/v
Miconazole 3	0,25 % w/v
Monistat 1	0,25 % w/v
Zovirax munnsårkrem	0,25 % w/v
Vagisil Moisturizer	10 % w/v
Vagi-Gard Moisturizing Gel	0,5 % w/v
KY Jelly glidemiddel	10 % w/v
Yeast Gard Douche	10 % v/v
Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10 % w/v
VH Essentials Medicated Douche med povidon-jod	10 % v/v
Norforms Feminine Deodorant Suppositories	10 % w/v

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-positive, og alle de 22 negative prøvene ble riktig rapportert som HPV-negative.

22 Oppsummering av sikkerhet og ytelse

Oppsummering av sikkerheten og ytelsen til Xpert HPV v2-testen er tilgjengelig på EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

23 Referanser

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. Lastet ned 4. januar 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 nyeste versjon.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Se nyeste versjon.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDSFORORDNING (EF) nr. 1272/2008 av 16. desember 2008 om klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger, endring og oppheving av liste over sikkerhetssetninger, direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF (endring av forordning (EF)).
10. EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDSFORORDNING (EF) nr. 1907/2006 av 18. desember 2006 om registrering, vurdering og godkjenning av samt begrensninger for kjemikalier (REACH), om opprettelse av et europeisk kjemikaliebyrå, om endring av direktiv 1999/45/EF og om oppheving av rådsforordning (EØF) nr. 793/93 og kommisjonsforordning (EF) nr. 1488/94 samt rådsdirektiv 76/769/EØF og kommisjonsdirektiv 91/155/EØF, 93/67/EØF, 93/105/EF og 2000/21/EF.

Kjemiske farer bestemt under Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1272/2008 av 16. desember 2008 (om klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger, om endring og oppheving av direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF, og om endring av forordning (EF) nr. 1907/2006), samt under EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDSFORORDNING (EF) nr. 1907/2006 av 18. desember 2006 om registrering, vurdering og godkjenning av samt begrensninger for kjemikalier (REACH), kan refereres i sikkerhetsdatabladet tilgjengelig på www.cepheid.com og www.cepheidinternational.com under fanen SUPPORT (STØTTE).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. I *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. I *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3. utgave: 1.

24 Cepheids hovedkontorer og næringslivsaktører

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Juridisk produsent



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Autorisert representant



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

Importer



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

25 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

Rapporter alvorlige hendelser knyttet til testen til Cepheid og den kompetente myndigheten i medlemsstaten der den alvorlige hendelsen oppstod.

Teknisk brukerstøtte i USA

Telefon: + 1 888 838 3222 E-post: techsupport@cepheid.com

Teknisk brukerstøtte i Frankrike

Telefon: + 33 563 825 319 E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

26 Symboltabell

Symbol	Betydning
REF	Katalognummer
IVD	<i>In vitro</i> diagnostisk medisinsk utstyr

Symbol	Betydning
	Skal ikke gjenbrukes
LOT	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til <i>n</i> tester
CONTROL	Kontroll
	Utløpsdato
CE	CE-merking – europeisk samsvar
	Temperaturgrense
	Biologiske farer
CH REP	Autorisert representant i Sveits
Country of Origin: Sweden	Opprinnelsesland: Sverige
	Importør

CE 2797 **IVD**

27 Revisjonshistorikk

Oppdatering av 302-6157 Rev. A til Rev. B

Avsnitt	Dato for utstedelse	Beskrivelse av endring
Rev B	08.2025	Avsnitt 16: Korrigering av numeriske kliniske data i tabell 6, tabell 7 og teksten etter tabell 8. Avsnitt 24: Fjernet adresse til EU-hovedkontor.