

# Xpert<sup>®</sup> HPV v2

**REF** GXHPV2-CE-10

Istruzioni per l'uso

**CE** 2797 **IVD**

### **Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright**

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.

#### **© 2024 Cepheid.**

Cepheid<sup>®</sup>, il logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> sono marchi di fabbrica di Cepheid, registrati negli USA e in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi di fabbrica sono di proprietà dei rispettivi titolari.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI USARLO IN ACCORDO ALLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO ALCUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

#### **© 2024 Cepheid.**

Per una descrizione delle modifiche apportate, vedere Cronologia delle revisioni.

# Xpert<sup>®</sup> HPV v2

---

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

## 1 Nome registrato

Xpert<sup>®</sup> HPV v2

## 2 Nome comune o usuale

Xpert HPV v2

## 3 Scopo previsto

### 3.1 Destinazione d'uso

Il Xpert<sup>®</sup> test HPV v2, eseguito su sistemi GeneXpert<sup>®</sup>, è un test qualitativo *in vitro* per l'identificazione della regione E6/E7 del genoma del DNA virale del papilloma virus umano (Human Papillomavirus, HPV) ad alto rischio in campioni di analisi prelevati dalle pazienti. Il test consiste nell'esecuzione di un'amplificazione multiplex del DNA obiettivo dei 14 tipi di HPV ad alto rischio, in una singola analisi, mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) real time. Il test Xpert HPV v2 consente di identificare in modo specifico i tipi HPV 16 e HPV 18/45 in due canali di rilevamento distinti e riportare gli altri 11 tipi ad alto rischio (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) in un unico risultato combinato (pooling). I campioni di analisi sono limitati a cellule cervicali raccolte in soluzione PreservCyt<sup>®</sup> (Hologic Corp.). Sono stati convalidati per l'uso con il test Xpert HPV v2 anche i campioni cervicali raccolti in soluzione PreservCyt per l'esame citologico e pretrattati con acido acetico glaciale (Glacial Acetic Acid, GAA) per lisare i globuli rossi in eccesso.

- Il test Xpert HPV v2 può essere utilizzato con un campione di analisi del Pap test per valutare la presenza o l'assenza dei genotipi di HPV 16 e 18/45 e di altri genotipi di HPV ad alto rischio in donne adulte che presentano un rischio aumentato di sviluppare neoplasie della cervice uterina o malattia di alto grado.
- Il test Xpert HPV v2 può essere utilizzato come test di screening primario di prima linea per identificare le donne adulte che presentano un rischio aumentato di sviluppare neoplasie della cervice uterina o malattia di alto grado.

Le informazioni così ottenute, insieme alla valutazione medica dell'anamnesi della paziente, agli altri fattori di rischio e alle linee guida professionali, possono essere utilizzate come ausilio nella gestione della paziente.

### 3.2 Utilizzatore/ambiente previsto

Il test Xpert HPV v2 deve essere eseguito da operatori sanitari formati sull'uso del test. Questo test deve essere usato in laboratorio.

## 4 Riepilogo e spiegazione

L'infezione persistente da HPV ad alto rischio è la causa principale del carcinoma della cervice uterina ed è un precursore della neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN). La presenza dell'HPV è implicata in più del 99% dei tumori cervicali in tutto il mondo. Si stima che l'HPV sia responsabile di oltre il 90% dei tumori cervicali.<sup>1</sup> L'HPV è un piccolo virus a DNA a doppia elica, privo di pericapside, con un genoma di circa 8.000 nucleotidi. Esistono più di 150 tipi diversi di HPV, e circa 40 tipi di HPV che sono in grado di infettare la mucosa ano-genitale nell'uomo.<sup>2</sup> Tuttavia, solo un sottoinsieme costituito da circa 14 di questi tipi è considerato ad alto rischio per lo sviluppo del tumore cervicale e delle relative lesioni precorritrici. I risultati dei recenti studi suggeriscono che i protocolli e i test di screening specifici per il DNA dei tipi di HPV ad alto

rischio dovrebbero essere incentrati sui virus HPV di tipo 16, 18 e 45.<sup>3</sup> Complessivamente, virus dell'HPV di tipo 16, 18 e 45 sono stati rilevati nel 75% di tutti i carcinomi squamosi ed è stato stabilito che sono associati a circa l'80% di tutti i carcinomi cervicali invasivi.<sup>4,5</sup>

---

**Nota** Salvo diversamente specificato, nella presente pubblicazione "HPV" o "HR HPV" significa "HPV ad alto rischio".

---

## 5 Principio della procedura

Il test Xpert HPV v2 è un test automatizzato per la rilevazione e il differenziamento qualitativo del DNA dell'HPV. Il test viene eseguito sui sistemi di strumentazione GeneXpert® Cepheid.

I sistemi di strumentazione GeneXpert consentono di automatizzare e integrare il trattamento dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e l'identificazione delle sequenze obiettivo nei campioni clinici, utilizzando la PCR in tempo reale. I sistemi comprendono uno strumento, un computer e un software già installato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. I sistemi richiedono l'uso di cartucce GeneXpert monouso contenenti i reagenti per la PCR, in cui si svolgono l'estrazione del campione e i processi di PCR. Grazie alle cartucce isolate ermeticamente nel contenuto, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa dei sistemi, vedere il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, come appropriato.

Il test Xpert HPV v2 contiene i reagenti per l'identificazione dell'HPV ad alto rischio. Il test Xpert HPV v2 è progettato per l'uso con campioni cervicali prelevati in PreservCyt tramite spazzolino o tramite spatola associata a spazzolino endocervicale. È possibile utilizzare anche i campioni cervicali pretrattati con determinati metodi che prevedono l'uso dell'acido acetico glaciale (GAA). I campioni cervicali prelevati in soluzione PreservCyt sono stati convalidati per l'uso con il test Xpert HPV v2. Per il prelievo dei campioni cervicali seguire le istruzioni del fabbricante.

La cartuccia include anche un controllo dell'adeguatezza dei campioni (SAC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC). I reagenti del controllo SAC rilevano la presenza di un gene umano in singola copia e verificano che il campione di analisi contenga un numero adeguato di cellule umane tale da consentire l'esecuzione di una stima qualitativa dello stato dell'HPV. Il PCC verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento delle provette della PCR nelle cartucce, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti.

Il test Xpert HPV v2 contiene i primer e le sonde per l'identificazione dei genotipi specifici o dei risultati combinati, come descritto di seguito: "SAC" per il controllo per l'adeguatezza dei campioni, "HPV 16" per l'HPV 16, "HPV 18\_45" per il risultato combinato dell'HPV 18/45, "P3" per il risultato combinato di uno dei tipi di HPV 31, 33, 35 52 o 58, "P4" per il risultato combinato dell'HPV di tipo 51 o 59 e "P5" per il risultato combinato di uno dei tipi di HPV 39, 56, 66 o 68.

## 6 Reagenti e strumenti

### 6.1 Materiali in dotazione

Il kit del test Xpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) contiene reagenti sufficienti per il trattamento di 10 campioni di analisi e/o di controllo qualità.

Il contenuto del kit è il seguente:

Cartucce Xpert HPV v2		10
Componente/Reagente	Principio attivo	Quantità
Microsfere (liofilizzate)	Taq DNA polimerasi <50 U/microsfera	2 per cartuccia
	Primer e sonde <0,001%	
	dNTP <0,05%	
	Primer e sonde <0,001%	
	Stabilizzatore proteico <0,5% (origine bovina)	
Reagente	Agente chelante <0,05%	2 ml per cartuccia
	Tampone Tris <0,5%	
	Detergente <0,2%	
	Sale 1 <0,3%	
	Solfato di ammonio <0,3%	
	Sale 2 <0,1%	

Il contenuto del kit è il seguente:

#### Componenti del kit

Pipette di trasferimento da 1 ml monouso

1 busta da 10 per kit

CD

1 per kit

- File di definizione del saggio (ADF)
- Istruzioni per l'importazione degli ADF nel software GeneXpert
- Istruzioni per l'uso (IFU)

#### Nota

Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili nei siti [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) nella scheda **SUPPORTO (SUPPORT)**.

#### Nota

Lo stabilizzatore proteico (di origine bovina) presente nelle microsfere di questo prodotto è stato prodotto esclusivamente da plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali; gli animali hanno superato i test ante e post mortem. Durante la lavorazione, il materiale non è stato miscelato con altro materiale animale.

### 6.2 Conservazione e manipolazione

- Conservare le cartucce del test Xpert HPV v2 a 2-28 °C fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo quando si è pronti per l'esecuzione del test.

- Non utilizzare cartucce che presentano perdite.
- Non usare una cartuccia precedentemente congelata.
- Non utilizzare una cartuccia oltre la data di scadenza.

### 6.3 Materiali necessari ma non forniti

- Campione cervicale prelevato in PreservCyt tramite spazzolino o tramite spatola associata a spazzolino endocervicale
- GeneXpert Dx System o GeneXpert Infinity System (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): strumento GeneXpert, computer con software proprietario GeneXpert versione 4.3 o superiore (sistema GeneXpert Dx) o Xpertise versione 6.1 o superiore (sistema GeneXpert Infinity), lettore di codici a barre e adeguato manuale dell'operatore del sistema GeneXpert.
- Stampante (se è necessario l'uso di una stampante, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata).
- Candeggina o ipoclorito di sodio
- Etanolo o etanolo denaturato

## 7 Avvertenze e precauzioni

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Nei campioni clinici possono essere presenti microrganismi patogeni, inclusi i virus dell'epatite e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Tutti i campioni biologici, comprese le cartucce usate, devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi. Poiché, nella maggior parte dei casi, è impossibile distinguere i potenziali veicoli di infezione, tutti i campioni biologici devono essere trattati attenendosi alle precauzioni standard. Le linee guida per il trattamento dei campioni sono disponibili presso l'ente statunitense per la prevenzione e il controllo delle malattie (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>6,7</sup>
- Attenersi alle procedure di sicurezza in uso presso la struttura di riferimento per l'utilizzo e la manipolazione di sostanze chimiche e campioni biologici.
- I campioni biologici di analisi, i dispositivi di trasferimento e le cartucce usate devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi nel rispetto delle precauzioni standard. Attenersi alle procedure di smaltimento dei rifiuti ambientali in uso presso la struttura di riferimento per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti non utilizzati. Questi materiali potrebbero essere considerati rifiuti chimici pericolosi per il cui smaltimento occorre attenersi a specifiche procedure nazionali o regionali. Se i regolamenti nazionali o regionali non forniscono istruzioni chiare sul corretto smaltimento, i campioni biologici di analisi e le cartucce usate devono essere smaltiti in base alle linee guida dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) sulla manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti medici.
- Per evitare la contaminazione dei campioni di analisi dei pazienti durante la manipolazione si consiglia di osservare le buone pratiche di laboratorio e cambiarsi i guanti tra un campione e l'altro.
- Non sostituire i reagenti Xpert HPV v2 con altri reagenti.
- Non aprire il coperchio della cartuccia Xpert HPV v2 se non per l'aggiunta dei campioni.
- Non utilizzare una cartuccia che sia caduta dopo essere stata estratta dalla confezione.
- Non agitare la cartuccia. Se la cartuccia cade o viene agitata dopo l'apertura, si potrebbero ottenere risultati non validi.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Non utilizzare una cartuccia se la relativa provetta di reazione è danneggiata.
- Ciascuna cartuccia monouso Xpert HPV v2 viene utilizzata per l'esecuzione di un test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Ciascuna pipetta monouso serve per il trasferimento di un singolo campione di analisi. Non riutilizzare le pipette monouso usate.
- Non utilizzare la cartuccia se è caduta dopo l'aggiunta del campione.
- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Cambiare i guanti quando si passa da un campione all'altro durante il trattamento dei campioni.
- Nel caso in cui l'area di lavoro o le apparecchiature vengano contaminate dai campioni o dai controlli, pulire a fondo le superfici interessate con una soluzione di candeggina o ipoclorito di sodio per uso domestico a base di ipoclorito di sodio

diluito 1:10 e poi con una soluzione di etanolo al 70% o isopropanolo al 70%. Asciugare completamente le superfici di lavoro prima di continuare.

- È necessario adottare misure di sicurezza appropriate nel caso di spargimenti che si possono verificare mentre si utilizza la candeggina; per questi casi si consiglia di tenere a disposizione attrezzature idonee per lavare gli occhi o sciacquare la cute in modo adeguato.
- Per le istruzioni di pulizia e disinfezione del sistema di strumentazione, vedere il Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx o il Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity, a seconda del caso.

## 8 Pericoli chimici<sup>9,10</sup>

Gli ingredienti non sono considerati pericolosi in base alle direttive o ai regolamenti UE per la classificazione e l'etichettatura delle sostanze o miscele o al Sistema mondiale armonizzato per la classificazione e l'etichettatura delle sostanze o miscele.

## 9 Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

### • **Prelievo dei campioni di analisi**

I campioni cervicali prelevati in soluzione PreservCyt sono stati convalidati per l'uso con il test Xpert HPV v2. Per il prelievo dei campioni cervicali seguire le istruzioni del fabbricante.

### • **Trasporto dei campioni di analisi**

I campioni cervicali prelevati in soluzione PreservCyt possono essere trasportati a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. Il trasporto dei campioni cervicali di analisi deve soddisfare i requisiti previsti dai regolamenti nazionali, regionali e locali per il trasporto degli agenti eziologici.

### • **Conservazione dei campioni di analisi**

I campioni cervicali prelevati in soluzione PreservCyt possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C fino a sei mesi dalla data del prelievo.

## 10 Procedura

---

**Importante** Iniziare il test entro 30 minuti dall'introduzione del campione nella cartuccia.

---

### 10.1 Preparazione del campione di analisi

Dopo aver miscelato il campione cervicale, pipettare almeno 1 ml di campione direttamente nella cartuccia di analisi (vedere la Sezione 12.2).

- Miscelare il campione cervicale capovolgendo delicatamente il relativo flaconcino da 8 a 10 volte, oppure miscelandolo brevemente con un miscelatore vortex a velocità media per 5 secondi senza interruzione.

### 10.2 Preparazione della cartuccia

---

**Importante** Iniziare il test entro 30 minuti dall'introduzione del campione nella cartuccia.

---

1. Indossare guanti protettivi monouso.
2. Controllare che la cartuccia per il test non sia danneggiata. Se danneggiata, non utilizzarla.
3. Applicare alla cartuccia un'etichetta con l'identificazione del campione.
4. Aprire il coperchio della cartuccia per il test.
5. Aggiungere il campione nella cartuccia per il test.

---

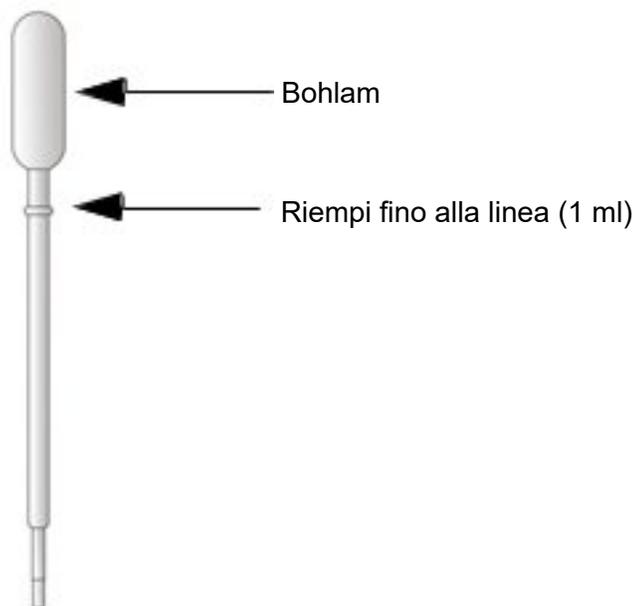
**Nota** Non rimuovere la sottile pellicola in plastica che copre l'anello interno della cartuccia.

---

- Nel caso in cui si utilizzi la pipetta di trasferimento inclusa nel kit (Figura 1), aprire il coperchio del flaconcino del campione, aprire la confezione della pipetta di trasferimento, schiacciare il bulbo della pipetta di trasferimento, inserire la pipetta nel flaconcino e riempirla, rilasciando il bulbo, fino alla tacca che indica 1 ml (Figura 1). Verificare che la pipetta si riempia senza che siano presenti bolle d'aria. Espellere il contenuto della pipetta nella camera della cartuccia riservata al campione (Figura 2).

**Importante** Evitare di aggiungere muco in eccesso nella cartuccia.

---



**Figura 1. Pipetta di trasferimento e tacca di riempimento**



**Figura 2. Cartuccia Xpert HPV v2 (vista dall'alto)**

6. Chiudere il coperchio della cartuccia. Accertarsi che il coperchio sia bloccato in posizione.

## 10.3 Importazione dei file di definizione del saggio (Assay Definition File, ADF)

**Importante** Prima di iniziare il test, verificare che i file di definizione del saggio (ADF) del test Xpert HPV v2 siano stati importati all'interno del software.

Il test Xpert HPV può essere configurato per impostare come file predefinito uno qualsiasi dei tre ADF a discrezione del laboratorio. Le richieste del medico per la genotipizzazione reflex dell'HPV 16 o dell'HPV 18/45 possono essere ordinate con il test specifico per il genotipo di HPV oppure, laddove indicato, eseguite come parte di un test completo per il genotipo e l'alto rischio.

- Test solo per HPV ad alto rischio: selezionando **Xpert HPV v2 HR** si ottiene un risultato complessivo positivo o negativo per la presenza di uno dei 14 tipi di HPV ad alto rischio rilevati.
- Test di genotipizzazione dell'HPV 16, 18/45: selezionando **Xpert HPV v2 16 18-45** si ottiene un risultato positivo o negativo per:
  - il genotipo HPV 16 e per
  - il genotipo HPV 18 o HPV 45.

I risultati specifici relativi a tutti gli altri tipi di HPV non vengono né raccolti né visualizzati.

- Test combinato per i genotipi di HPV e per i genotipi di HPV ad alto rischio: selezionando **Xpert HPV v2 HR 16 18-45** si ottiene un risultato positivo o negativo per l'HPV 16, per l'HPV 18/45 e per la presenza di uno degli altri restanti 11 tipi ad alto rischio indicati come "Altri HR HPV". Un esempio è riportato in . Una volta avviato il test, saranno raccolti solo i risultati relativi al test selezionato in questo passaggio. I dati che non sono stati raccolti non sono recuperabili.

## 11 Esecuzione del test

- Per GeneXpert Dx System, vedere Sezione 11.1.
- Per GeneXpert Infinity System, vedere Sezione 11.2.

### 11.1 GeneXpert Dx System

#### 11.1.1 Avvio del test

**Prima di avviare il test, assicurarsi che:**

- Importante**
- il sistema stia eseguendo la versione corretta del software GeneXpert Dx mostrata nella sezione Materiali necessari ma non forniti;
  - nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto;

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per le istruzioni dettagliate, vedere la *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Nota** I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

1. Accendere GeneXpert Dx System, poi il computer ed effettuare l'accesso. Il software GeneXpert si avvia automaticamente. Se ciò non dovesse accadere, fare doppio clic sull'icona del collegamento del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
2. Effettuare l'accesso con il proprio nome utente e la password.
3. Nella finestra del **sistema GeneXpert**, fare clic su **Crea analisi (Create Test)**. Viene visualizzata la finestra **Crea analisi (Create Test)**. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID paziente (Scan Patient ID Barcode)**.
4. Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) o digitarlo. Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.  
L'ID paziente (Patient ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e in tutti i rapporti. Verrà visualizzata la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID campione (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Eseguire la scansione dell'ID campione (Sample ID) o digitarlo. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.

L'ID del campione sarà associato ai risultati del test e viene mostrato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e su tutti i rapporti. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre della cartuccia (Scan Cartridge Barcode)**.

- Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Selezione saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

**Nota**

Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia, ripetere il test con una cartuccia nuova. Se è stata eseguita la scansione del codice a barre della cartuccia nel software e il file di definizione del saggio non è disponibile, apparirà una schermata in cui si indica che il file di definizione del saggio non è stato caricato nel sistema. Se compare tale schermata, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

- Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)**. Se richiesto, digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
- Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
- Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare.  
Al termine del test, la spia si spegne.
- Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo, quindi rimuovere la cartuccia.
- Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti di campioni di analisi attenendosi alla prassi standard della struttura sanitaria.

### 11.1.2 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni più dettagliate sulla visualizzazione e la stampa dei risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx*.

- Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**.
- Una volta completato il test, fare clic sul pulsante **Rapporto (Report)** nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** per visualizzare e/o generare un file di rapporto in formato PDF.

## 11.2 GeneXpert Infinity System

### 11.2.1 Avvio del test

**Prima di iniziare il test, assicurarsi che:**

**Importante**

- il sistema stia eseguendo la versione corretta del software Xpertise mostrata nella sezione Materiali necessari ma non forniti;
- nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto.

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per le istruzioni dettagliate, vedere la *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

**Nota**

I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

- Accendere lo strumento. Il software Xpertise si avvia automaticamente. Se non si avvia, fare doppio clic sull'icona del collegamento del software Xpertise sul desktop di Windows®.
- Effettuare l'accesso nel computer, quindi al software del sistema GeneXpert Xpertise con il proprio nome utente e la password.
- Nell'area di lavoro della **Pagina iniziale Xpertise Software (Xpertise Software Home)**, fare clic su **Ordini (Orders)** e nell'area di lavoro **Ordini (Orders)** fare clic su **Ordina test (Order Test)**. Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - ID paziente (Order Test – Patient ID)**.
- Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) o digitarlo. Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.  
L'ID paziente (Patient ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e in tutti i rapporti.
- Immettere le ulteriori informazioni richieste dalla propria organizzazione e fare clic sul pulsante **CONTINUA (CONTINUE)**.

Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - ID campione (Order Test - Sample ID)**.

6. Inserire l'ID campione (Sample ID) tramite scansione o manualmente. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.  
L'ID del campione sarà associato ai risultati del test e viene mostrato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e su tutti i rapporti.
7. Fare clic sul pulsante **CONTINUA (CONTINUE)**.  
Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - Saggio (Order Test - Assay)**.
8. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Seleziona saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

#### Nota

Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia, ripetere il test con una cartuccia nuova.  
Se è stata eseguita la scansione del codice a barre della cartuccia nel software e il file di definizione del saggio non è disponibile, apparirà una schermata in cui si indica che il file di definizione del saggio non è stato caricato nel sistema.  
Se compare tale schermata, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

Dopo la scansione della cartuccia, viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - Informazioni sul test (Order Test - Test Information)**.

9. Verificare che le informazioni siano corrette e fare clic su **Invia (Submit)**. Se richiesto, digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
10. Posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore.  
La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene collocata nel contenitore dei rifiuti.

### 11.2.2 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni più dettagliate sulla visualizzazione e la stampa dei risultati, consultare il *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Nell'area di lavoro della **pagina iniziale del software Xpertise**, premere l'icona **RISULTATI (RESULTS)**. Viene visualizzato il menu Risultati (Results).
2. Nel menu Risultati (Results), premere il pulsante **VISUALIZZA RISULTATI (VIEW RESULTS)**. L'area di lavoro **Visualizza risultati (View Results)** mostra i risultati del test.
3. Fare clic sul pulsante **RAPPORTO (REPORT)** per visualizzare e/o generare un file del rapporto in formato PDF.

## 12 Controllo qualità

Ciascun test include un controllo per la verifica della sonda (PCC) e un controllo dell'adeguatezza dei campioni (SAC).

- **Controllo per la verifica della sonda (PCC):** prima che inizi la reazione di PCR, lo strumento GeneXpert misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsfele, il riempimento delle provette di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti. PCC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.
- **Controllo dell'adeguatezza dei campioni (SAC):** i reagenti del controllo SAC rilevano la presenza di un gene umano a singola copia per cellula e verificano la presenza di DNA umano nel campione.
- **Controlli esterni:** possono essere usati controlli esterni, in conformità con gli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti.

## 13 Interpretazione dei risultati

I risultati ottenuti dalla misurazione dei segnali fluorescenti e dagli algoritmi di calcolo incorporati vengono interpretati dal sistema di strumentazione GeneXpert e visualizzati nella scheda Risultato del test (Test Result) della finestra Visualizza risultati (View Results). Il test Xpert HPV v2 fornisce i risultati del test per le sequenze obiettivo degli HPV in base ai risultati e alle interpretazioni riportate nella Tabella 1.

**Nota** Una volta avviato il test, saranno raccolti solo i risultati relativi all'ADF selezionato.

Tabella 1. Risultati e interpretazioni di Xpert HPV v2

ADF	Risultato	Interpretazione
Xpert HPV v2 HR	HR HPV POS	<p>Il DNA dell'HPV ad alto rischio è stato rilevato come positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV ad alto rischio ha un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>SAC: Non applicabile. Il risultato relativo al controllo SAC viene ignorato perché l'amplificazione della sequenza obiettivo dell'HPV può competere con questo controllo.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
	HR HPV NEG	<p>Il DNA dell'HPV ad alto rischio è al di sotto del livello di rilevamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV ad alto rischio ha un Ct che non rientra nell'intervallo di validità e/o un endpoint di fluorescenza sotto il valore soglia impostato.</li> <li>SAC: AMMESSO (PASS). L'amplificazione mediante PCR della sequenza obiettivo del controllo SAC fornisce un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
Xpert HPV v2 16_18-45 ed Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 POS	<p>Il DNA dell'HPV 16 è stato rilevato come positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV 16 ha un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>SAC: Non applicabile. Il risultato relativo al controllo SAC viene ignorato perché l'amplificazione della sequenza obiettivo dell'HPV può competere con questo controllo.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
	HPV 18_45 POS	<p>Il DNA dell'HPV 18_45 è stato rilevato come positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV 18/45 ha un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>SAC: Non applicabile. Il risultato relativo al controllo SAC viene ignorato perché l'amplificazione della sequenza obiettivo dell'HPV può competere con questo controllo.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
Xpert HPV v2 16_18-45 ed Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 NEG	<p>Il DNA dell'HPV 16 è al di sotto del livello di rilevamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV 16 ha un Ct che non rientra nell'intervallo di validità e/o un endpoint di fluorescenza sotto il valore soglia impostato.</li> <li>SAC: AMMESSO (PASS). L'amplificazione mediante PCR della sequenza obiettivo del controllo SAC fornisce un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
	HPV 18_45 NEG	<p>Il DNA dell'HPV 18-45 è al di sotto del livello di rilevamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA dell'HPV 18/45 ha un Ct che non rientra nell'intervallo di validità e/o un endpoint di fluorescenza sotto il valore soglia impostato.</li> <li>SAC: AMMESSO (PASS). L'amplificazione mediante PCR della sequenza obiettivo del controllo SAC fornisce un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>

ADF	Risultato	Interpretazione
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ALTRI HR HPV POS (OTHER HR HPV POS)	<p>Il DNA degli altri HPV ad alto rischio è stato rilevato come positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA degli altri tipi di HPV ad alto rischio ha un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>SAC: Non applicabile. Il risultato relativo al controllo SAC viene ignorato perché l'amplificazione della sequenza obiettivo degli altri HPV ad alto rischio può competere con questo controllo.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
	ALTRI HR HPV NEG (OTHER HR HPV NEG)	<p>Il DNA degli altri HPV ad alto rischio è al di sotto del livello di rilevamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza obiettivo del DNA degli altri HPV ad alto rischio ha un Ct che non rientra nell'intervallo di validità e/o un endpoint di fluorescenza sotto il valore soglia impostato.</li> <li>SAC: AMMESSO (PASS). L'amplificazione mediante PCR della sequenza obiettivo del controllo SAC fornisce un Ct nell'intervallo di validità e un endpoint di fluorescenza al di sopra del valore soglia impostato.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
Si applica a tutti gli ADF	NON VALIDO (INVALID)	<p>La presenza o l'assenza della sequenza obiettivo del DNA dell'HPV non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Procedura di ripetizione del test.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC: RESPINTO (FAIL). Il controllo SAC ha un Ct che non rientra nell'intervallo di validità e/o un endpoint di fluorescenza al di sotto del valore soglia impostato.</li> <li>PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
	ERRORE (ERROR)	<p>La presenza o l'assenza della sequenza obiettivo del DNA dell'HPV non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Procedura di ripetizione del test.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>PCC: RESPINTO (FAIL)*; uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> </ul> <p>* Se la verifica della sonda è riuscita, l'errore deriva dal superamento dell'intervallo accettabile da parte del limite massimo di pressione oppure dal guasto di un componente del sistema.</p>
	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	<p>La presenza o l'assenza della sequenza obiettivo del DNA dell'HPV non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Procedura di ripetizione del test. <b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HPV: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>SAC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>PCC: NA (non applicabile)</li> </ul>

## 14 Ripetizioni del test

### 14.1 Motivi per ripetere il test

Se si ottiene uno dei risultati riportati di seguito, ripetere il test attenendosi alle istruzioni della sezione "Procedura di ripetizione del test".

- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica uno o più dei seguenti casi:

- I Ct di SAC non rientrano nell'intervallo valido.
- Il campione non è stato trattato adeguatamente, la PCR è stata inibita o il campione era inadeguato.
- Un risultato **ERRORE (ERROR)** indica che il test è stato interrotto. Ciò può essere dovuto probabilmente alle seguenti cause: la provetta di reazione non era stata riempita bene, è stato rilevato un problema di integrità della sonda del reagente, sono stati superati i limiti massimi di pressione oppure è stato rilevato un errore di posizionamento della valvola.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.

## 14.2 Procedura di ripetizione del test

- Se il risultato di un test è **NON VALIDO (INVALID)**, **ERRORE (ERROR)** o **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**, usare una cartuccia nuova per rianalizzare il campione interessato. Non riutilizzare la cartuccia.
- Estrarre una nuova cartuccia dal kit.
- Ottenere il campione residuo.
- Vedere la Sezione 10, "Procedura".
- Se il volume del campione residuo è insufficiente o se ripetendo il test si continuano a ottenere risultati del tipo **NON VALIDO (INVALID)**, **ERRORE (ERROR)** o **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**, prelevare un nuovo campione e ripetere il test con una nuova cartuccia.

## 15 Limitazioni

- L'identificazione dell'HPV dipende dal DNA presente nel campione, pertanto l'affidabilità dei risultati dipende dall'adeguatezza del prelievo, della manipolazione e della conservazione del campione.
- Il test Xpert HPV v2 è stato convalidato esclusivamente per l'uso con campioni cervicali prelevati in soluzione PreservCyt tramite spazzolino o tramite spatola associata a spazzolino endocervicale.
- Risultati del test errati possono dipendere dal prelievo inadeguato dei campioni di analisi, da un errore tecnico, dallo scambio di campioni o dal fatto che il numero di copie del DNA dell'HPV è al di sotto del limite di rilevamento del test.
- Il test Xpert HPV v2 è stato convalidato esclusivamente mediante le procedure riportate in questo package insert. Le modifiche apportate a queste procedure possono alterare le prestazioni del test.
- L'interferenza del saggio può essere osservata in presenza di: sangue intero ( $\geq 0,25\%$  v/v), cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  cellule/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  cellule/ml), crema contro il prurito Vagisil ( $\geq 0,25\%$  p/v) o gel idratante Vagi Gard ( $\geq 0,5\%$  p/v).
- La presenza di creme vaginali dense ( $> 0,25\%$  p/v) nel campione può provocare interruzioni del saggio causate dalla pressione.
- Gli effetti di altre potenziali variabili quali perdite vaginali, uso di assorbenti interni, di lavande vaginali e variabili legate al prelievo dei campioni non sono stati determinati.
- Il test Xpert HPV v2 fornisce risultati qualitativi. Non è possibile desumere alcuna correlazione tra la grandezza del valore Ct e il numero di cellule presenti in un campione infetto.
- Le prestazioni del test Xpert HPV v2 non sono state valutate in pazienti di età inferiore a 18 anni.
- Le prestazioni del test Xpert HPV v2 non sono state valutate nelle donne con precedente isterectomia.
- Il test Xpert HPV v2 non è stato convalidato per l'uso con campioni su tamponi vaginali prelevati da un medico o un paziente.
- Il test Xpert HPV v2 non è stato valutato con pazienti in corso di trattamento con agenti antimicrobici per infezioni come la clamidia o la gonorrea.
- Come nel caso di molti test diagnostici, i risultati del test Xpert HPV v2 devono essere interpretati assieme ad altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.
- Le prestazioni del test Xpert HPV v2 non sono state valutate per i soggetti vaccinati contro l'HPV.
- Il test Xpert HPV v2 non è stato valutato in caso di sospetto abuso sessuale.
- La prevalenza dell'infezione da HPV in una popolazione può influire sulle prestazioni del test.
- I campioni contenenti meno di 1 ml di soluzione PreservCyt sono considerati inadeguati per il test Xpert HPV v2.
- Le prestazioni del test Xpert HPV v2 non sono state valutate nei campioni cervicali pretrattati per l'esame citologico utilizzando dispositivi diversi dal dispositivo ThinPrep 2000.
- Un risultato negativo per il test Xpert HPV v2 non esclude la possibilità di anomalie citologiche o di neoplasia CIN2, CIN3, di base o futura, o cancro.

- Il test Xpert HPV v2 rileva il DNA virale E6/E7 degli HPV ad alto rischio di tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Questo test non rileva il DNA E6/E7 dei tipi di HPV a basso rischio (es. 6, 11, 42, 43, 44) in quanto non esiste alcuna utilità clinica nel valutare la presenza dei tipi di HPV a basso rischio nel contesto dello screening del tumore cervicale.
- L'identificazione del DNA dell'HPV ad alto rischio dipende dal numero di copie presenti nel campione di analisi e può essere influenzato dai metodi di prelievo di quest'ultimo, da fattori correlati alla paziente, dallo stadio dell'infezione e dalla presenza di sostanze interferenti.
- L'uso di questo prodotto deve essere limitato al personale addestrato all'uso del test Xpert HPV v2.
- Questo test può fornire risultati falsi positivi o falsi negativi.
- Mutazioni o polimorfismi nelle regioni che si legano ai primer o alle sonde possono compromettere l'identificazione dei tipi di HPV bersaglio e generare di conseguenza un risultato falso negativo.

## 16 Prestazioni cliniche

Le caratteristiche prestazionali cliniche del test Xpert HPV v2 sono state valutate in uno studio prospettico multicentrico (sette centri statunitensi) in due stadi, al quale hanno partecipato donne di tutte le età con richiesta di esame colposcopico sulla base di uno o più risultati anomali di precedenti Pap test, di un risultato anomalo di Pap test associato a un risultato positivo per l'HPV ad alto rischio, oppure di altri sospetti clinici di tumore cervicale. Durante l'esame colposcopico, da ciascun soggetto sono stati prelevati due campioni di analisi ThinPrep (campione A e campione B) da utilizzare per la valutazione citologica e per l'esame comparativo con il test Xpert HPV v2 e due test per l'HPV ad alto rischio approvati dall'FDA. Le analisi con questi metodi comparativi sono state eseguite in base alle istruzioni riportate nei package insert dei relativi test US-IVD. Il campione A è stato trattato per l'esame citologico seguito da analisi con il test Xpert HPV v2. Il campione B è stato riservato per l'analisi dell'HPV eseguita con i test HPV comparativi e con il test Xpert HPV v2. Entrambi i campioni di analisi sono stati prelevati utilizzando una spatola associata a spazzolino endocervicale in base alle indicazioni riportate nel package insert del ThinPrep. Da ciascun soggetto sono state prelevate un minimo di due biopsie cervicali con bisturi a lama cilindrica (punch biopsy) e per gli esami colposcopici non soddisfacenti in cui era scarsa la visualizzazione della giunzione squamo-colonnare è stato effettuato un raschiamento endocervicale (endocervical curettage, ECC). L'esame istologico dei campioni di analisi ottenuti con biopsia e raschiamento endocervicale (endocervical curettage, ECC) è stato inizialmente condotto a livello locale per gli standard della gestione e la cura delle pazienti e successivamente in modo retrospettivo, in cieco, da un gruppo di tre patologi esperti per determinare lo stato definitivo della patologia cervicale su base comune. La fase I di inclusione includeva 144 soggetti (fascia di età: 20–70 anni) con 31 casi  $\geq$  CIN2. I dati ottenuti nella fase I sono stati utilizzati per stimare un set di cutoff clinici per il test relativi agli endpoint dello stato patologico  $\geq$  CIN2 e  $\geq$  CIN3 utilizzando un approccio basato sulle caratteristiche operative del ricevente (receiver operating characteristic, ROC). La fase II di inclusione includeva 564 soggetti (fascia di età: 18–75 anni) con 111 casi  $\geq$  CIN2. I dati ottenuti nella fase II sono stati utilizzati per perfezionare i cutoff clinici relativi agli endpoint dello stato patologico  $\geq$  CIN2 e  $\geq$  CIN3 utilizzando un approccio ROC. Con l'approccio retrospettivo è stata condotta un'analisi dell'omogeneità per confermare la possibilità di combinare i risultati (pooling) provenienti dalla fase I e dalla fase II; i risultati possono essere combinati in più parametri di popolazioni e campioni di analisi.

La sensibilità e la specificità clinica del test Xpert HPV v2, il metodo comparativo 1 e il metodo comparativo 2 nel set di dati della fase II relativi allo stato patologico  $\geq$  CIN2 sono riassunti nella Tabella 2.

**Tabella 2. Prestazioni cliniche relative allo stato patologico  $\geq$  CIN2<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV v2 (campione A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV v2 (campione B) <sup>c</sup>	Metodo comparativo 1 <sup>d</sup>	Metodo comparativo 2 <sup>e</sup>
<b>Sensibilità</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>Specificità</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%)

	Test Xpert HPV v2 (campione A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV v2 (campione B) <sup>c</sup>	Metodo comparativo 1 <sup>d</sup>	Metodo comparativo 2 <sup>e</sup>
<b>Valore predittivo positivo</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>Valore predittivo negativo</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%)

a Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

b n = 538. Nove campioni di analisi QNS per il test Xpert; 17 campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test.

c n = 556. Otto campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test.

d n = 564.

e n = 562. Due campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test.

La sensibilità e la specificità clinica del test Xpert HPV v2, il metodo comparativo 1 e il metodo comparativo 2 nel set di dati della fase II relativi allo stato patologico  $\geq$  CIN3 sono riassunti nella Tabella 3.

**Tabella 3. Prestazioni cliniche relative allo stato patologico  $\geq$  CIN3<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV v2 (campione A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV v2 (campione B) <sup>c</sup>	Metodo comparativo 1 <sup>d</sup>	Metodo comparativo 2 <sup>e</sup>
<b>Sensibilità</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>Specificità</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>Valore predittivo positivo</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>Valore predittivo negativo</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%)

a Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

b n = 537. Nove campioni di analisi QNS per l'analisi con Xpert; 17 campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test; consenso sullo stato CIN2 rispetto a CIN3 non raggiunto per un campione di analisi.

c n = 555. Otto campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test; consenso sullo stato CIN2 rispetto a CIN3 non raggiunto per un campione di analisi.

d n = 563. Consenso sullo stato CIN2 rispetto a CIN3 non raggiunto per un campione di analisi.

e n = 561. Due campioni di analisi indeterminati al test iniziale e alla ripetizione del test; consenso sullo stato CIN2 rispetto a CIN3 non raggiunto per un campione di analisi.

Una valutazione della concordanza analitica nel set di dati della fase II ha dimostrato una concordanza complessiva tra il test Xpert HPV v2 e il set di dati (campione A rispetto a campione B; n = 533 confronti appaiati) del 94,6% (IC al 95% 92,3 – 96,3; coeff. statistico K 0,88). La concordanza complessiva tra il test Xpert HPV v2 (campione B) e il metodo comparativo 1

(n = 556 confronti appaiati) è stata del 92,4% (IC al 95% 89,9 – 94,5; coeff. statistico K 0,83). La concordanza complessiva tra il test Xpert HPV v2 (campione B) e il metodo comparativo 2 (n = 554 confronti appaiati) è stata dell'87,4% (IC al 95% 84,3 – 90,0; coeff. statistico K 0,73).

Le prestazioni cliniche del test Xpert HPV v2 per i campioni A e B del Pap test, ordinati per fascia di età dei soggetti, sono state determinate sia per lo stato patologico  $\geq$  CIN2 sia per lo stato patologico  $\geq$  CIN3. Le prestazioni cliniche relative allo stato patologico  $\geq$  CIN2 sono presentate nella Tabella 4 e le prestazioni cliniche relative allo stato patologico  $\geq$  CIN3 sono presentate nella Tabella 5.

**Tabella 4. Prestazioni del test Xpert HPV v2 rispetto allo stato patologico  $\geq$  CIN2, per fascia di età**

Fascia di età	Pap test A		Pap test B	
	Sensibilità (IC al 95%)	Specificità (IC al 95%)	Sensibilità (IC al 95%)	Specificità (IC al 95%)
<b>20–29</b>	95,7% (85,5 – 99,5)	25,8% (19,1 – 33,4)	95,7% (85,5 – 99,5)	32,1% (24,9 – 39,9)
<b>30–39</b>	91,7% (77,5 – 98,2)	46,4% (38,3 – 54,6)	94,6% (81,8 – 99,3)	44,3% (36,4 – 52,4)
<b>40–49</b>	88,9% (65,3 – 98,6)	44,8% (32,6 – 57,4)	88,9% (65,3 – 98,6)	45,8% (34,0 – 58,0)
<b>50–59</b>	71,4% (29,0 – 96,3)	62,8% (46,7 – 77,0)	71,4% (29,0 – 96,3)	64,4% (48,8 – 78,1)
<b><math>\geq 60</math></b>	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

**Tabella 5. Prestazioni del test Xpert HPV v2 rispetto allo stato patologico  $\geq$  CIN3, per fascia di età**

Fascia di età	Pap test A		Pap test B	
	Sensibilità (IC al 95%)	Specificità (IC al 95%)	Sensibilità (IC al 95%)	Specificità (IC al 95%)
<b>20–29</b>	96,7% (82,8 – 99,9)	23,8% (17,7 – 30,9)	100% (88,4 – 100)	30,1% (23,4 – 37,5)
<b>30–39</b>	90,9% (70,8 – 98,9)	43,1% (35,5 – 51,0)	91,3% (72,0 – 98,9)	40,7% (33,3 – 48,4)
<b>40–49</b>	92,9% (66,1 – 99,8)	43,7% (31,9 – 56,0)	92,9% (66,1 – 99,8)	44,7% (33,3 – 56,6)
<b>50–59</b>	100% (39,8 – 100)	62,2% (46,5 – 76,2)	100% (39,8 – 100)	63,8% (48,5 – 77,3)
<b><math>\geq 60</math></b>	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

È stato condotto un secondo studio clinico per valutare le prestazioni del test Xpert HPV v2 nelle popolazioni che più somigliano a quelle a cui è destinato il saggio, per le quali sono a disposizione dei programmi organizzati di screening del tumore cervicale. Si tratta di uno studio multicentrico, con metodo comparativo, nel quale sono stati utilizzati campioni di analisi residui prelevati in PreservCyt e ottenuti da donne di età compresa tra 20 e 60 anni che hanno partecipato ai programmi organizzati di screening del tumore cervicale condotti nel Regno Unito. Con rare eccezioni, tutti i campioni

di analisi raccolti in questo studio sono stati prelevati con uno spazzolino in base alle indicazioni riportate nel package insert del ThinPrep. Nello studio sono stati inclusi gli stessi due metodi comparativi, il metodo 1 come metodo comparativo principale e il metodo 2 come metodo comparativo secondario. Le dimensioni dei campioni per lo studio sono state calcolate per due fasce di età (donne tra 20 e 29 anni e donne tra 30 e 60 anni) per supportare la valutazione della concordanza (con IC al 95%) e il calcolo del coefficiente statistico K (con IC al 95%) relativi a ciascun metodo comparativo.

In questo studio, i campioni di analisi residui con i risultati degli esami citologici sono stati divisi in tre aliquote per la valutazione con il test Xpert HPV v2 e con i metodi comparativi 1 e 2. La sequenza delle aliquote rimosse per l'analisi con il test Xpert HPV v2 e con il metodo comparativo 1 è stata randomizzata in modo che ~50% delle prime aliquote è stato utilizzato per l'analisi con il test Xpert HPV v2 e il 50% delle prime aliquote è stato utilizzato per il metodo comparativo 1. La terza aliquota è stata sempre riservata per l'analisi con il metodo comparativo 2. Indipendentemente dalla sequenza delle aliquote, il flaconcino del campione di analisi originario è stato miscelato prima della rimozione di ciascuna aliquota per garantire l'omogeneità del campione. L'analisi con i metodi comparativi è stata condotta in base ai package insert dei relativi test CE-IVD, che a livello procedurale erano identici ai package insert dei test US-IVD; l'analisi dei risultati utilizza i parametri di cutoff riportati nei package insert dei test US-IVD.

Un'analisi dei dati dello studio ha dimostrato una sostanziale concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 1. Tale concordanza è indipendente dalla fascia di età dei soggetti (20–29 anni e 30–60 anni) e dallo stato dell'esame citologico [normale (NILM, negativo per lesioni intraepiteliali o maligne) o peggiore del normale (peggiore di NILM)]. Un riepilogo della concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 1 è riportato nella Tabella 6.

**Tabella 6. Concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 1**

Confronto della concordanza	n	Percentuale di concordanza positiva	Percentuale di concordanza negativa	Concordanza percentuale complessiva	Coeff. statistico K
<b>Totale<sup>a</sup></b>	3.418	90,43% (87,89 – 92,56%)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
<b>Età 20–29</b>	833	92,97% (89,4 – 95,42%)	94,9% (92,6 – 96,7%)	94,1% (92,2 – 95%)	0,88 (0,84 – 0,91)
<b>Età 30–60</b>	2.585	87,8% (83,7 – 91,2%)	97,6% (96,9 – 98,2%)	96,4% (95,6 – 97,1%)	0,84 (0,81 – 0,87)
<b>Esame citologico normale</b>	2.975	85,1% (81,0 – 88,6%)	97,14% (96,6 – 98,0%)	95,8% (95,1 – 96,6%)	0,81 (0,78 – 0,854)
<b>Esame citologico &gt; normale</b>	443	96,7% (93,9 – 98,4%)	91% (84,9 – 95,0%)	94,8% (92,3 – 96,7%)	0,88 (0,83 – 0,93)

<sup>a</sup> Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

Un'analisi dei dati dello studio dimostra una buona concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 2. Tale concordanza è indipendente dalla fascia di età dei soggetti (20–29 anni e 30–60 anni) e dallo stato dell'esame citologico [normale (NILM, negativo per lesioni intraepiteliali o maligne) o peggiore del normale (peggiore di NILM)]. Un riepilogo della concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 2 è riportato nella Tabella 7.

**Tabella 7. Concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 2**

Confronto della concordanza	n	Percentuale di concordanza positiva	Percentuale di concordanza negativa	Concordanza percentuale complessiva	Coeff. statistico K
<b>Totale<sup>a</sup></b>	3.418	84,5% (81,8 – 87,34%)	96,5% (95,7 – 97,2%)	94,1% (93,0 – 94,7%)	0,82 (0,79 – 0,84)
<b>Età 20–29</b>	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)

Confronto della concordanza	n	Percentuale di concordanza positiva	Percentuale di concordanza negativa	Concordanza percentuale complessiva	Coeff. statistico K
<b>Età 30–60</b>	2.858	76% (71,2 – 80,3%)	97,2% (96,5 – 97,9%)	94,2% (93,3 – 95,1%)	0,75 (0,71 – 0,79)
<b>Esame citologico normale</b>	2.975	77,9% (73,3 – 82,2%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,1%)	0,74 (0,70 – 0,78)
<b>Esame citologico &gt; normale</b>	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)

<sup>a</sup> Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

Come ulteriore misura della concordanza analitica, in questo studio è stato valutato il tasso di positività all'HPV in base allo stato citologico. Nei campioni di analisi di dimensioni simili valutati da ciascun metodo, i tassi di positività all'HPV riportati dai tre metodi di analisi dell'HPV sono simili e generalmente concordanti con i tassi di positività all'HPV riportati nelle altre popolazioni di bassa prevalenza della malattia (es. lo studio ALTS). Un riepilogo dei tassi di positività all'HPV misurati da ciascun metodo in base allo stato citologico è riportato nella Tabella 8.

**Tabella 8. Positività all'HPV in base al metodo e allo stato citologico**

Categoria (Regno Unito/USA)	Saggio Xpert HPV v2			Metodo comparativo 1			Metodo comparativo 2		
	Totale	Pos	% Pos (IC al 95%)	Totale	Pos	% Pos (IC al 95%)	Totale	Pos	% Pos (IC al 95%)
<b>Normale / NILM</b>	2.975	374	12,6 (11,4-13,8)	2.975	362	12,2 (11,0-13,4)	2.975	367	12,3 (11,2-13,6)
<b>Al limite / ASC-US</b>	215	113	52,6 (45,7-59,4)	215	108	50,2 (43,4-57,1)	215	120	55,8 (48,9-62,6)
<b>Discariosi di basso grado (lieve) / LSIL<sup>a</sup></b>	149	116	77,9 (70,3-84,2)	149	120	80,5 (73,3-86,6)	149	126	84,6 (77,7-90,0)
<b>Discariosi di alto grado</b>	28	28	100,0 (87,7-100)	28	27	96,4 (81,7-99,9)	28	28	100,0 (87,7-100)
<b>Discariosi di alto grado (grave) / HSIL<sup>b</sup></b>	35	35	100,0 (90,0-100)	35	34	97,1 (85,1-99,9)	35	35	100,0 (90,0-100)
<b>Altro</b>	16	10	62,5 (35,4-84,8)	16	10	62,5 (35,4-84,8)	16	9	56,3 (29,9-80,2)
<b>Totale</b>	3.418	676	19,9 (18,5-21,2)	3.418	661	19,3 (18,0-20,7)	3.418	685	20,0 (18,7-21,4)

<sup>a</sup> Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado.

<sup>b</sup> Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado.

Un sottoinsieme [249/3538 (7,8%)] dei campioni di analisi inclusi in questo studio è stato pretrattato con acido acetico glaciale (GAA) prima di eseguire la valutazione per l'HPV con il test Xpert HPV v2 e con i metodi comparativi. Un centro ha utilizzato una versione modificata di una metodologia commerciale [71/1169 (6,1%); CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), mentre gli altri due centri hanno utilizzato delle procedure sviluppate in laboratorio basate sul metodo Espositis [rispettivamente 153/1170 (13,1%) e 25/1198 (2,1%)].<sup>11-13</sup> Il test Xpert HPV v2 dimostra una buona concordanza con i metodi comparativi, indipendente dallo stato di pretrattamento con GAA. Vedere la Tabella 9 e la Tabella 10.

**Tabella 9. Concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 1 in campioni di analisi pretrattati con GAA<sup>a</sup>**

Confronto della concordanza	n	Percentuale di concordanza positiva	Percentuale di concordanza negativa	Concordanza percentuale complessiva	Coeff. statistico K
<b>Pretrattati con GAA</b>	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)
<b>Non trattati</b>	3.173	89,8% (87,1 – 92,2%)	97,2% (96,5 – 97,8%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,86 (0,84 – 0,89)

<sup>a</sup> Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

**Tabella 10. Concordanza tra il test Xpert HPV v2 e il metodo comparativo 2 in campioni di analisi pretrattati con GAA<sup>a</sup>**

Confronto della concordanza	n	Percentuale di concordanza positiva	Percentuale di concordanza negativa	Concordanza percentuale complessiva	Coeff. statistico K
<b>Pretrattati con GAA</b>	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)
<b>Non trattati</b>	3.173	84,4% (81,2 – 87,0%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,0%)	0,82 (0,79 – 0,84)

<sup>a</sup> Stime dei punti come indicato. Intervalli di confidenza al 95% secondo il test esatto di Fisher.

## 17 Prestazioni analitiche

### 17.1 Limite di rilevamento

La sensibilità analitica o limite di rilevamento (LoD) del test Xpert HPV v2 è stata valutata utilizzando:

1. Linee cellulari positive all'HPV: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) e HPV 68 (ME180) in soluzione PreservCyt contenente come base una linea cellulare negativa all'HPV (C33A).
2. Plasmidi di DNA dei 14 tipi obiettivo di HPV ad alto rischio in una base di DNA genomico umano femminile.

#### Linee cellulari positive all'HPV

Il LoD per HPV 16, HPV 18, HPV 45 e HPV 68 è stato stimato analizzando replicati di 20 a un minimo di sei concentrazioni per ciascuna delle linee cellulari utilizzando un lotto di kit del test Xpert HPV v2. I LoD sono stati stimati con l'analisi probit. I LoD dichiarati sono stati verificati analizzando almeno 20 replicati diluiti alle concentrazioni stimate dei LoD utilizzando tre lotti di kit del test Xpert HPV v2. Il LoD dichiarato è definito come la concentrazione alla quale il 95% di almeno 20 replicati per lotto di reagente risulta positivo (Tabella 11).

#### Plasmidi di DNA dell'HPV

Il LoD per 14 plasmidi di DNA dell'HPV ad alto rischio è stato confermato con un minimo di 60 replicati utilizzando due operatori e tre lotti. I test sono stati condotti in giornate differenti. Per ciascuno dei plasmidi di DNA dell'HPV è stato determinato il livello (in copie per reazione di PCR) al quale il tasso complessivo di veri positivi è statisticamente maggiore del 95% combinato (pooling) da tre lotti di reagenti (Tabella 12).

Tabella 11. Limite di rilevamento: Linee cellulari positive all'HPV

Tipo di HPV	LoD stimato con probit (cellule/ml)	IC 95%	IC al 99,9%	Livello di conf. (cellule/ml)	Lotto di reagenti	Pos di 20 rep.	Media Ct (obiettivo)	DS Ct (obiettivo)	Media complessiva Ct (obiettivo)	DS complessiva Ct (obiettivo)	% Pos	% Pos complessiva
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Lotto 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lotto 2	19	35,0	1,4			95	
					Lotto 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Lotto 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lotto 2	19	35,3	0,9			95	
					Lotto 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Lotto 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lotto 2	20	37,0	1,2			100	
					Lotto 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Lotto 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lotto 2	19	35,9	0,7			95	
					Lotto 3	20	36,2	0,5			100	

Tabella 12. Limite di rilevamento: Plasmidi di DNA dell'HPV

Obiettivo	Livello di copie analizzato	Conteggio campioni	FN	% Pos	IC al 95% un lato inferiore	Media generale Ct.	DS 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
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 Precisione e riproducibilità del saggio

La precisione e la riproducibilità del test Xpert HPV v2 sono state valutate in uno studio multicentrico condotto in 12 giornate, in cui due operatori in ciascuno dei tre centri hanno analizzato in cieco due volte al giorno un pannello di precisione da 16 elementi. Il pannello era composto sia da campioni artificiali (cellule in coltura contenenti vari tipi di HPV in una base di cellule in coltura prive di HPV) sia da un pool di campioni clinici in PreservCyt. Ciascun centro ha utilizzato

una diversa configurazione del sistema GeneXpert (un centro ha utilizzato solo sistemi GX IV, un centro ha utilizzato un GX sistema XVI e un centro ha utilizzato un sistema Infinity 80). Per ciascun periodo di quattro giornate di analisi dello studio sono stati utilizzati tre lotti del test Xpert HPV v2. Alla fine dello studio, ciascun elemento del pannello di precisione è stato valutato 144 volte. I dati sono riepilogati in base al canale del saggio, rappresentato come 16 per il canale dell'HPV 16, 18/45 per il canale dell'HPV 18 e dell'HPV 45, 31 per il canale dell'HPV 31 e degli altri tipi, 51 per il canale dell'HPV 51 e dell'HPV 59 e 39 per il canale dell'HPV 39 e degli altri tipi. Vedere la Tabella 13 e la Tabella 14.

**Tabella 13. Precisione e riproducibilità di Xpert HPV v2:  
Descrizione del pannello e concordanza positiva <sup>a, b</sup>**

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 16 negativo alto)</b>	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)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 16 positivo basso)</b>	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)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 16 positivo moderato)</b>	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)

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 18 negativo alto)</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>Campione di analisi artificiale (HPV 18 positivo basso)</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>Campione di analisi artificiale (HPV 18 positivo moderato)</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)

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 68 negativo alto)</b>	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 68 positivo basso)</b>	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)
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 68 positivo moderato)</b>	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)

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Campione di analisi artificiale (HPV 16/45/68 positivo basso)</b>	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
<b>Campione di analisi artificiale (negativo)</b>	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)
<b>Pool di campioni clinici (HPV 16, HPV 31)</b>	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)
<b>Pool di campioni clinici (HPV 18, HPV 39)</b>	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
<b>Pool di campioni clinici (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>Pool di campioni clinici (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>Pool di campioni clinici (negativo)</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)

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Concordanza totale
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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 La concordanza per i campioni di analisi negativi e negativi alti è mostrata come % negativa; la concordanza per i campioni di analisi positivi bassi e positivi moderati è mostrata come % positiva.
- b Nello studio erano inclusi 34 indeterminati totali: HPV 16 neg alto(2); HPV 16 pos basso(2); HPV 18 pos mod(3); HPV 18 neg alto(3); HPV 18 pos mod(3); HPV 68 neg alto(5); HPV 68 pos basso(3); HPV 68 pos mod(2); HPV 16, 45, 68(2); negativo CP(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); negativo PC(2).

Tabella 14. Riproducibilità del saggio Xpert HPV v2: Variabilità del Ct per gli elementi del pannello<sup>a</sup>

Campione di analisi (concentrazione obiettivo e relativa)	Canale del saggio (analita specifico)	n <sup>b</sup>	Ct medio	Fra Siti		Fra Operatori		Fra Lotti		Tra i giorni		All'interno del Saggio		Totale	
				DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
Campione di analisi artificiale (HPV 16 negativo alto)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Campione di analisi artificiale (HPV 16 positivo basso)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 16 positivo moderato)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 18 negativo alto)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Campione di analisi artificiale (HPV 18 positivo basso)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 18 positivo moderato)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 68 negativo alto)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 68 positivo basso)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 68 positivo moderato)	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
Campione di analisi artificiale (HPV 16/45/68 positivo basso)	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
Campione di analisi artificiale (negativo)	Negativo (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
Pool di campioni clinici (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	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
Pool di campioni clinici (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
Pool di campioni clinici (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	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	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pool di campioni clinici (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
Pool di campioni clinici (negativo)	Negativo (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 indica dati continui insufficienti per eseguire un'analisi ANOVA.

<sup>b</sup> Risultati con valori Ct su 144 diversi da zero.

## 19 Specificità analitica

Con il test Xpert HPV v2 sono stati analizzati un pannello di 47 organismi, tra cui batteri, funghi e virus comunemente riscontrati nel tratto urogenitale femminile e 12 tipi di papilloma virus umano strettamente correlati. Tutti i microrganismi sono stati inoculati all'interno di cellule negative all'HPV (C33A) in soluzione PreservCyt e all'interno di cellule negative all'HPV inoculate con cellule positive all'HPV 16 (SiHa) a 3 volte il limite di rilevamento. I microrganismi e le concentrazioni analitiche sono elencati nella Tabella 15. La specificità analitica è stata del 100% e nessuno dei microrganismi ha interferito con l'identificazione dell'HPV 16.

**Tabella 15. Pannello di specificità analitica**

Microrganismo	Concentrazione analitica	Microrganismo	Concentrazione analitica
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 <sup>6</sup> cellule/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> cellule/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CE <sup>a</sup> /ml	Virus di Epstein-Barr (EBV)	1 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	Virus dell'epatite B (HBV)	3,6 x 10 <sup>6</sup> UI/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> cellule/ml	Virus dell'epatite C (HCV)	7,62 x 10 <sup>2</sup> UI/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)	1 x 10 <sup>6</sup> copie/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1)	1 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	Virus dell'herpes simplex di tipo 2 (HSV-2)	1 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	Papilloma virus umano (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> cellule/ml	HPV 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> cellule/ml	HPV 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> cellule/ml	HPV 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml	HPV 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml	HPV 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> copie/ml

Microrganismo	Concentrazione analitica	Microrganismo	Concentrazione analitica
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> UFC/ml		

<sup>a</sup> Corpi elementari.

## 20 Sostanze potenzialmente interferenti

Le sostanze endogene ed esogene potenzialmente interferenti che possono essere presenti nei campioni cervicali sono state valutate relativamente alle prestazioni del test Xpert HPV v2. Le sostanze sono state diluite singolarmente in cellule negative all'HPV inoculate con cellule positive all'HPV 16 (SiHa) a tre volte il limite di rilevamento. Le sostanze e le concentrazioni analitiche sono elencate nella Tabella 16. L'interferenza è stata osservata con il sangue intero (0,25% v/v) nel campione analitico, ma non è stata osservata con nessuna delle altre sostanze endogene alle concentrazioni analitiche stabilite. Non è stata osservata interferenza con nessuna delle sostanze esogene alle concentrazioni analitiche stabilite, eccetto per la crema contro il prurito Vagisil (0,25% p/v) e con il gel idratante Vagi Gard (0,5% p/v). Le creme dense possono provocare interruzioni del saggio causate dalla pressione a concentrazioni superiori allo 0,25% p/v nel campione analitico.

**Tabella 16. Sostanze potenzialmente interferenti**

Sostanza	Concentrazione
Sangue intero	0,25% v/v
Muco	0,15% (v/v)
Leucociti (PBMC)	1 x 10 <sup>5</sup> cellule/ml
Vagisil crema contro il prurito	0,25% p/v
Clotrimazolo crema vaginale	0,25% p/v
Preparazione H crema per emorroidi	0,25% p/v
Miconazole 3	0,25% p/v
Monistat 1	0,25% p/v
Crema per herpes labiale Zovirax	0,25% p/v
Vagisil idratante	10% p/v
Gel idratante Vagi-Gard	0,5% p/v
Lubrificante personale KY Jelly	10% p/v
Yeast Gard lavanda	10% (v/v)
Delfen schiuma contraccettiva vaginale	10% p/v
VH Essentials lavanda medicata povidone-iodio	10% (v/v)
Noroforms ovuli vaginali deodoranti	10% p/v

## 21 Contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio allo scopo di dimostrare che l'impiego delle cartucce chiuse monouso GeneXpert previene la contaminazione da carry-over (trascinamento) nelle sessioni analitiche di campioni negativi, successive a sessioni con campioni caratterizzati da valori positivi molto elevati all'interno dello stesso modulo GeneXpert. Lo studio prevedeva il trattamento di un campione negativo con lo stesso modulo GeneXpert subito dopo il trattamento di un campione positivo molto alto per l'HPV 16 (tale da superare il 95% dei risultati ottenuti dai campioni di analisi delle pazienti malate nella popolazione utilizzata per lo studio). Questo schema di analisi è stato ripetuto 20 volte in due moduli GeneXpert per un totale di 42 sessioni analitiche, che hanno prodotto 20 campioni positivi e 22 campioni negativi. Tutti i 20 campioni positivi sono risultati correttamente positivi all'HPV 16 e tutti i 22 campioni negativi sono risultati correttamente negativi all'HPV.

## 22 Documento di sintesi relativo alla sicurezza e alle caratteristiche prestazionali

Il documento di sintesi relativo alla sicurezza e alle caratteristiche prestazionali del test Xpert HPV v2 è disponibile nella banca dati europea EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

## 23 Riferimenti bibliografici

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. Recuperato il 4 gennaio 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. (Fare riferimento all'ultima edizione.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Fare riferimento all'ultima edizione.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGOLAMENTO (CE) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga l'elenco delle frasi di prudenza, le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE (che recano modifica al regolamento (CE)).
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*. Londra: 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.

## 24 Ubicazioni dei quartier generali di Cepheid e degli operatori economici

### Quartier generale globale

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefono: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
[www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

### Quartier generale europeo

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefono: + 33 563 825 300 Fax: +  
33 563 825 301  
[www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

#### Fabbricante legale



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden

#### Rappresentante autorizzato



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

#### Importatore



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

## 25 Assistenza tecnica

Prima di contattare il supporto tecnico di Cepheid, raccogliere le seguenti informazioni:

- Nome del prodotto
- Numero di lotto
- Numero di serie dello strumento
- Messaggi di errore (se presenti)
- Versione del software e, se pertinente, il codice riportato sull'etichetta di servizio del computer

Segnalare eventuali incidenti gravi associati al test a Cepheid e all'autorità competente dello Stato membro in cui si è verificato l'incidente grave.

#### Supporto Tecnico negli Stati Uniti d'America

Telefono: + 1 888 838 3222 E-mail: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

#### Supporto tecnico in Francia

Telefono: + 33 563 825 319 E-mail: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici di Supporto tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us).

## 26 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Non riutilizzare
	Codice lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Avviso
	Produttore
	Paese di produzione
	Contenuto sufficiente per <i>n</i> test
	Controllo
	Data di scadenza
	Marchio CE - Conformità europea
	Limite di temperatura
	Rischi biologici
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Importatore



## 27 Cronologia delle revisioni

Versione iniziale di 302-6157 Rev. A

Sezione	Descrizione della modifica
27	Rilascio della Rev. 2 302-6157 approvata da BSI in produzione Rev. A.