

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Brugsanvisning



Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid registreret i USA og andre lande.

Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

KØBET AF DETTE PRODUKT GIVER KØBEREN DEN IKKE-OVERDRAGELIGE RET TIL AT BRUGE DET I OVERENSSTEMMELSE MED DENNE BRUGSANVISNING. INGEN ANDRE RETTIGHEDER FORMIDLES UDTRYKKELIGT, VED IMPLIKATIONER ELLER VED AFSKÆRELSE (ESTOPPEL). DESUDEN ER DER INGEN RETTIGHEDER TIL VIDERESALG VED KØB AF DETTE PRODUKT.

© 2014-2025 Cepheid.

Se Afsnit 26 Revisionshistorik for en beskrivelse af ændringer.

Xpert® HPV

Kun til *in vitro*-diagnostik.

1 Handelsnavn

Xpert® HPV

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert HPV-test

3 Tilsigtet brug

Xpert HPV-testen er en kvalitativ *in vitro*-test til påvisning af E6/E7-regionen af det virale DNA-genom fra højrisiko human papillomavirus (HPV) i patientprøver. Testen udfører multiplex amplifikation af mål-DNA med polymerasekædereaktion (PCR) i realtid på 14 højrisiko-HPV-typer i en enkelt analyse. Xpert HPV identificerer specifikt typerne HPV 16 og HPV 18/45 i to forskellige påvisningskanaler og rapporterer 11 andre højrisikotyper (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) i et samlet resultat. Prøverne er begrænset til cervikale celler, der er opsamlet i PreservCyt®-opløsning (Hologic Corp.). Cervikale prøver, der er opsamlet i PreservCyt-opløsning, som er forbehandlet med glacial eddikesyre (GAA) for at lysere overskydende røde blodlegemer til cytologivurdering, er også blevet valideret til brug med Xpert HPV-testen.

Indikationer for Xpert HPV-testen:

- Xpert HPV-testen kan bruges sammen med en pap-prøve til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af højrisiko-HPV-typer. Disse oplysninger kan sammen med lægens vurdering af patientens sygdomshistorie, andre risikofaktorer og faglige retningslinjer bruges til vejledning ved styringen af patientbehandlingen.
- Xpert HPV-testen kan bruges sammen med en pap-prøve til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotyperne 16 og 18/45. Disse oplysninger kan sammen med lægens vurdering af patientens sygdomshistorie, andre risikofaktorer og faglige retningslinjer bruges til vejledning ved styringen af patientbehandlingen.

4 Sammenfatning og forklaring

Vedblivende infektion med højrisiko-HPV er den væsentligste årsag til livmoderhalskræft og er et forstadium til cervical intraepitelial neoplasie (CIN). På verdensplan er forekomsten af HPV indblandet i mere end 99 % af tilfældene af livmoderhalskræft.¹ HPV er et lille dobbeltstrengt DNA-virus uden kappe med et genom på ca. 8.000 nukleotider. Der er mere end 150 forskellige HPV-typer og ca. 40 HPV-typer, som kan inficere den anogenitale slimhinde.² Det er dog kun en undergruppe på ca. 14 af disse typer, der betragtes som højrisiko for udviklingen af cervixcancer og dens forstadielæsioner. Nylige fund tyder på, at typespecifikke screeningstests og protokoller baseret på højrisiko-HPV-DNA bør fokusere på HPV-typerne 16, 18 og 45.³ På globalt plan blev HPV-typerne 16, 18 og 45 fundet i 75 % af alle pladecellekarcinomer og fastslået til at være forbundet med ca. 80 % af alle invasive tilfælde af cervixcancer.^{4,5}

Bemærk I denne publikation betyder "HPV" eller "HR-HPV" "højrisiko-HPV," medmindre andet er angivet.

5 Procedurens princip

Xpert HPV-testen er en automatiseret test til kvalitativ påvisning og differentiering af HPV-DNA. Testen udføres på Cepheid GeneXpert-instrumentsystemer.

GeneXpert-instrumentsystemerne automatiserer og integrerer prøveklargøring, cellelysering, oprensning og nukleinsyreampifikation og påvisning af målsekvenserne i kliniske prøver ved hjælp af PCR i realtid. Systemerne består af et instrument, en PC og forudinstalleret software til at køre tests og vise resultaterne. Systemerne kræver, at der bruges GeneXpert-kassetter til engangsbrug, som indeholder PCR-reagenserne, rummer prøven og udfører PCR-behandlingen. Fordi kassetterne er selvstændige, minimeres krydskontaminering mellem prøverne. For en fuld beskrivelse af systemerne henvises til den relevante *betjeningsvejledning til GeneXpert Dx-systemet* eller *betjeningsvejledning til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert HPV-testen omfatter reagenser til påvisning af højrisiko-HPV. Xpert HPV-testen er designet til brug med cervikalpræparater opsamlet i PreservCyt med enten en kostelignende enhed eller en kombination af endocervikal børste/spatel. Cervikalpræparater forbehandlet med visse metoder med glacial eddikesyre kan også bruges. Cervikalpræparater, der er opsamlet i PreservCyt-opløsning er blevet valideret til brug med Xpert HPV-testen. Følg producentens anvisninger for opsamling af cervikalpræparater.

En prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC) og en probekontrol (PCC) er også inkluderet i kassetten. SAC-reagenserne registrerer tilstedeværelsen af et humant gen i en enkelt kopi, og monitorerer hvorvidt præparatet indeholder tilstrækkelig antal humane celler til at udføre en kvalitativ vurdering af HPV-status. PCC verificerer hydrering af reagenser, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

Kanalerne indeholder primere og prober til detektion af specifikke genotyper eller samlede resultater som følger: "SAC; primær" til prøvetilstrækkelighedskontrol, "HPV 16; primær" til HPV 16, "HPV 18_45; primær" til det samlede HPV 18/45-resultat, "P3; primær" til det samlede resultat af en af HPV typerne 31, 33, 35, 52 eller 58, "P4; primær" til det samlede resultat af enten HPV-type 51 eller 59 og "P5; primær" til det samlede resultat af en af HPV typerne 39, 56, 66 eller 68. Se Figur 5 for et eksempel på analyseteksten.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materiale

Xpert HPV-kittet (GXHPV-CE-10) indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 kvalitetskontrolprøver og/eller prøver.

Kittet indeholder følgende:

Xpert HPV-kassetter med integrerede reaktionsrør	10
• Perle 1 og 2 (frysetørret) • Bufferreagens	1 af hver pr. kassette 2,0 mL pr. kassette
Overførselspipetter (1 mL)	10
CD	1
• Analysedefinitionsfiler (ADF) • Anvisninger i import af ADF til GeneXpert-softwaren • Brugsanvisning (indlægsseddel)	

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fanen **SUPPORT (SUPPORT)**.

Bemærk Proteinstabilisatoren af bovin oprindelse i perlerne i dette produkt er produceret og fremstillet udelukkende af bovin plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene; dyrene bestod test før og efter slagtning. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer.

6.2 Opbevaring og håndtering

- Opbevar Xpert HPV-kassetterne og -reagenserne ved 2–28 °C.
- Du må ikke åbne en kassette, før du er klar til at udføre testen. Anvend kassetterne inden for 30 minutter efter åbning af kassettelåget.
- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.
- Brug ikke en kassette, der er lækker.

6.3 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- Cervikalprøve opsamlet i PreservCyt med enten en kostelignende enhed eller en endocervikal børste/spatel-kombination
- GeneXpert Dx System eller GeneXpert Infinity System (katalognummer varierer efter konfiguration): GeneXpert-instrument, computer, strekkodescanner, betjeningsvejledning.
 - GeneXpert Dx System: Softwareversion 4.3 eller nyere.
 - GeneXpert Infinity-80 og Infinity-48: Software Xpertise-version 6.1 eller nyere.
- Passende GeneXpert Instrument System-betjeningsvejledning
- Printer (hvis en printer er påkrævet, kontakt venligst Cepheids tekniske support for at arrangere købet af en anbefalet printer).

7 Advarsler og forholdsregler

7.1 Generelt

- Kun til *in vitro*-diagnostik.
- Der kan være patogene mikroorganismer herunder hepatitisvirusser og human immundefektvirus (HIV) til stede i kliniske prøver. Biologiske prøver, herunder brugte kassetter, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Fordi det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske prøver behandles med standardforholdsregler. Retningslinjer for håndtering af prøver er tilgængelige fra det amerikanske Center for Disease Control and Prevention (Center for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse) og Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut for kliniske standarder og laboratoriestandarder).^{6,7}
- Følg institutionens sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Biologiske prøver, overførselsudstyr og brugte kassetter skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljømæssigt forsvarlig affaldshåndtering vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte kassetter og ubrugte reagenser. Disse materialer kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke nationale eller regionale procedurer. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske prøver og brugte kassetter bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering og bortskaffelse af medicinsk affald.
- God laboratoriepraksis og skift af handsker mellem håndtering af patientprøver anbefales for at undgå kontaminering af prøver.

7.2 Prøvetagning, -transport og -opbevaring

• Prøvetagning

Cervikalprøver, der er opsamlet i PreservCyt-opløsning, er blevet valideret til brug med Xpert HPV-testen. Følg producentens anvisninger for opsamling af cervikalprøver.

• Prøvetransport

Cervikalprøver opsamlet i PreservCyt-opløsning kan transporteres ved 2-30 °C. Transport af HPV-prøver skal overholde de nationale, føderale, statslige og lokale regler for transport af ætiologiske stoffer.⁸

• Prøveopbevaring

Cervikalprøver opsamlet i PreservCyt-opløsning kan opbevares ved 2-30 °C i op til seks måneder efter opsamlingsdatoen.

7.3 Analyse/reagens

- Erstat ikke Xpert HPV-reagenser med andre reagenser.
- Åbn ikke låget på Xpert HPV-kassetten, før du er klar til at tilsætte en prøve under testen.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt, efter at den er taget ud af emballagen.
- Ryst ikke kassetten. Hvis kassetten rystes eller tabes efter åbning af kassetten, kan det give ugyldige resultater.
- Anbring ikke etiketten med prøve-id'et på kassettelåget eller på stregkodeetiketten.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert HPV-kassette til engangsbrug anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke behandlede kassetter.
- Brug rene laboratoriekittler og handsker. Skift handsker mellem behandling af hver prøve.
- I tilfælde af kontaminering af arbejdsområdet eller udstyret med prøver eller kontroller skal det kontaminerede område rengøres grundigt med en koncentration af 1:10 fortynding af klorblegemiddel til husholdningsbrug og derefter med en opløsning af 70 % ethanol eller 70 % isopropanol. Tør arbejdsfladerne helt af, inden du fortsætter.

8 Kemiske farer^{9,10}

Ingredienserne betragtes ikke som farlige i henhold til EU-direktiver om klassificering og mærkning af stoffer eller blandinger eller det globale harmoniseringssystem for klassificering og mærkning af stoffer eller blandinger.

9 Procedure

Inden du starter disse procedurer, skal du sikre dig at GeneXpert-instrumentet kører med GeneXpert Dx-software version 4.3 eller nyere eller Xpertise-software version 6.1 eller nyere.

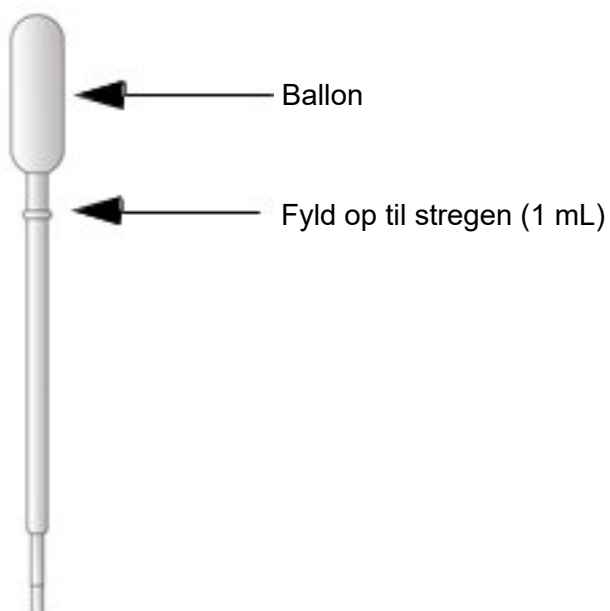
Vigtigt Start testen inden for 30 minutter efter åbning af kassettelåget.

9.1 Klargøring af kassetten

Gør følgende for at tilsætte prøven til Xpert HPV-kassetten:

1. Anskaf følgende artikler:
 - Xpert HPV-kassette.
 - Overførselspipette (medfølger). Stregen på pipetten angiver 1 mL fyldningsvolumen.
 - Korrekt indsamlet og mærket testprøve.
2. Se testkassetten efter for skader. Hvis den er beskadiget, må den ikke bruges.
3. Åbn kassettelåget.
4. Bland prøven ved forsigtigt at vende prøvehætteglasset 8 til 10 gange eller ved kortvarigt at blande med en vortexmixer ved halv hastighed i 5 sekunder.
5. Pak overførselspipetten ud.
6. Åbn låget på prøvehætteglasset, klem ballonen på overførselspipetten sammen, indsæt pipetten i hætteglasset, og slip ballonen for at fylde overførselspipetten til 1 mL-stregen. Se Figur 1. Sørg for, at pipetten er fyldt uden, at der er luftbobler til stede.

Vigtigt Undgå at tilsætte overskydende slim til kassetten.



Figur 1. Overførselspipette og fyldningsmærke

7. Tøm indholdet af pipetten i prøvekammeret på kassetten. Se Figur 2.



Figur 2. Xpert HPV-kassette (set ovenfra)

8. Luk kassettelåget.

9.2 Start af testen

Vigtigt

Inden du starter testen, skal du sikre dig, at Xpert HPV-analysedefinitionsfilene (ADF) er importeret til softwaren. Dette afsnit indeholder de grundlæggende trin til kørsel af testen. Du kan finde detaljerede anvisninger i *GeneXpert Dx System Operator Manual (Betjeningsvejledning til GeneXpert Dx System)* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual (Betjeningsvejledning til GeneXpert Infinity System)*.

Bemærk

De trin, du skal følge, kan være nogle andre, hvis systemadministratoren har ændret systemets standardarbejdsgang.

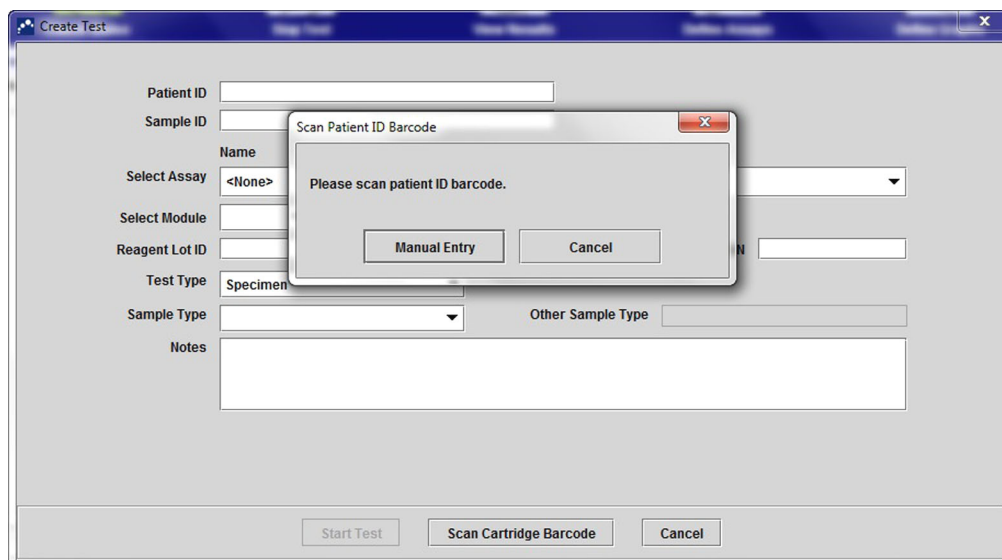
Dette afsnit indeholder en liste over standardtrinnene til betjening af GeneXpert System. Du kan finde detaljerede anvisninger i *GeneXpert Dx System Operator Manual (Betjeningsvejledning til GeneXpert Dx System)* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual (Betjeningsvejledning til GeneXpert Infinity System)*, afhængigt af den model, der bruges.

1. Tænd for GeneXpert Instrument System:

- Hvis du bruger GeneXpert Dx Instrument, skal du først tænde instrumentet og dernæst tænde computeren. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet til GeneXpert Dx-softwaren på Windows®-skrivebordet.
eller
- Hvis du bruger GeneXpert Infinity-instrumentet, skal du tænde instrumentet. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet til Xpertise-softwaren på Windows-skrivebordet.

2. Log på GeneXpert Instrument System-softwaren ved hjælp af dit brugernavn og din adgangskode.

3. I GeneXpert System-vinduet skal du klikke på **Create Test (Opret test)** (GeneXpert Dx) eller klikke på **Orders (Bestillinger)** og **Order Test (Bestil test)** (Infinity). Vinduet Create Test (Opret test) vises. Se Figur 3.



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

4. Indscan eller indtast patient-id'et (valgfrit). Hvis du indtaster patient-id'et, skal du sørge for, at patient-id'et er indtastet korrekt. Patient-id'et er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet View Results (Vis resultater).
5. Scan eller indtast prøve-id'et. Hvis du indtaster prøve-id'et, skal du sørge for, at prøve-id'et er indtastet korrekt. Prøve-id'et er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet View Results (Vis resultater) og alle rapporter. Dialogboksen Scan Cartridge (Scan kassette) vises.
6. Scan strejkoden på Xpert HPV-kassetten. Vinduet Create Test (Opret test) vises. Ved hjælp af strejkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk boksene for de følgende felter: Select Assay (Vælg analyse), Reagent Lot ID (Reagenslot-id), Cartridge SN (Kassette-SN) og Expiration Date (Udløbsdato).

Bemærk

Hvis strejkoden på Xpert HPV-kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kassette ved at følge proceduren i Afsnit 14. Gentestprocedure.

Patient ID: P177834
 Sample ID: S23433

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

Select Assay: Xpert HPV 16_18-45
 Select Module: Xpert HPV HR_16_18-45
 Reagent Lot ID*: Xpert HPV 16_18-45
 Test Type: Specimen
 Sample Type:
 Other Sample Type:
 Notes:
 Start Test Scan Cartridge Barcode Cancel

Figur 4. Vinduet Create Test (Opret test) i GeneXpert Dx med rullemenuen Select Assay (Vælg analyse)

7. I rullemenuen **Select Assay (Vælg analyse)** (se Figur 4) skal du vælge den relevante analysedefinitionsfil (ADF) til den bestilte HPV-test.

Efter laboratoriets skøn kan enhver af de tre ADF'er, konfigureres til at være standard for Xpert HPV-testen.

Klinikerens anmodninger om refleksmæssig genotypebestemmelse af HPV 16 eller HPV 18/45 kan bestilles under den genotypespecifikke HPV-test, eller hvis det er angivet, køres som del af en fuld højrisiko og genotypeanalyse.

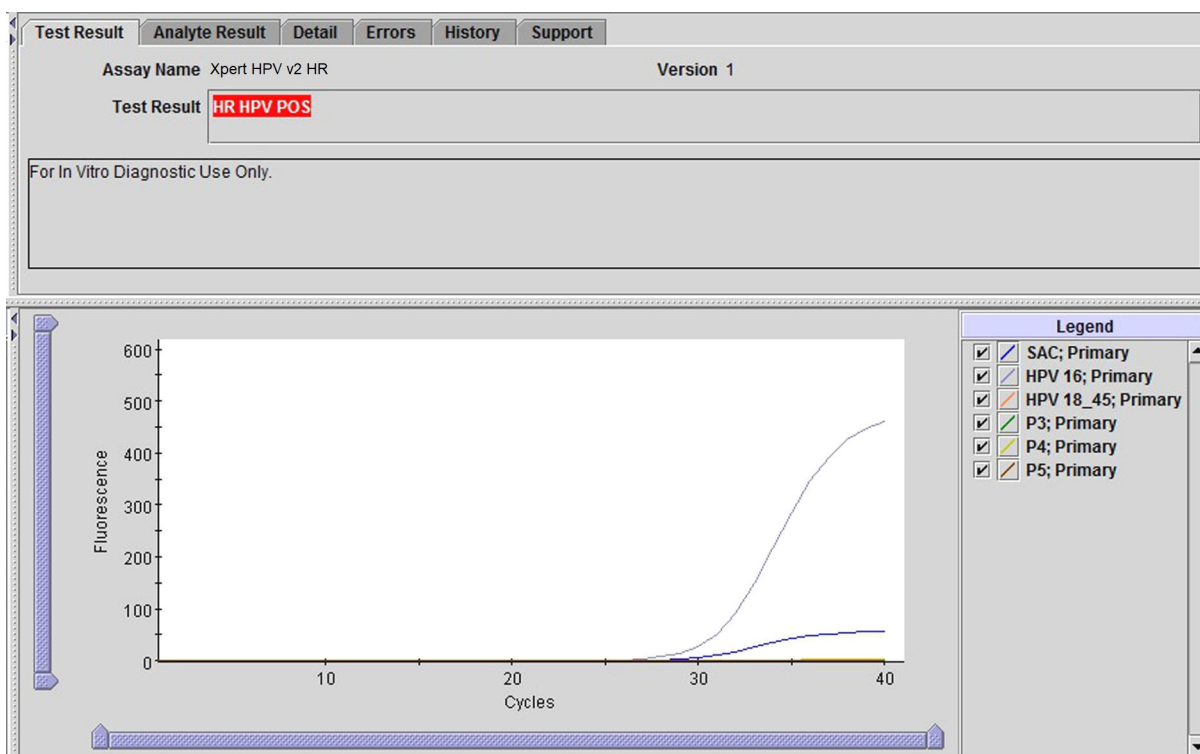
- Kun test for højrisiko-HPV: Hvis du vælger **Xpert HPV HR (Xpert HPV HR)**, rapporteres der et samlet positivt eller negativt resultat for tilstedeværelsen af en af de påviste 14 højrisiko-HPV typer. Der er vist et eksempel i Figur 5.
- Genotypebestemmelsestest af HPV 16, 18/45: Hvis du vælger **Xpert HPV 16_18-45 (Xpert HPV 16_18-45)**, rapporteres der et positivt eller negativt resultat for:
 - HPV 16 og for
 - genotype HPV 18 eller HPV 45.

Specifikke resultater for alle andre HPV-typer hverken indsamles eller vises. Der er vist et eksempel i Figur 6.

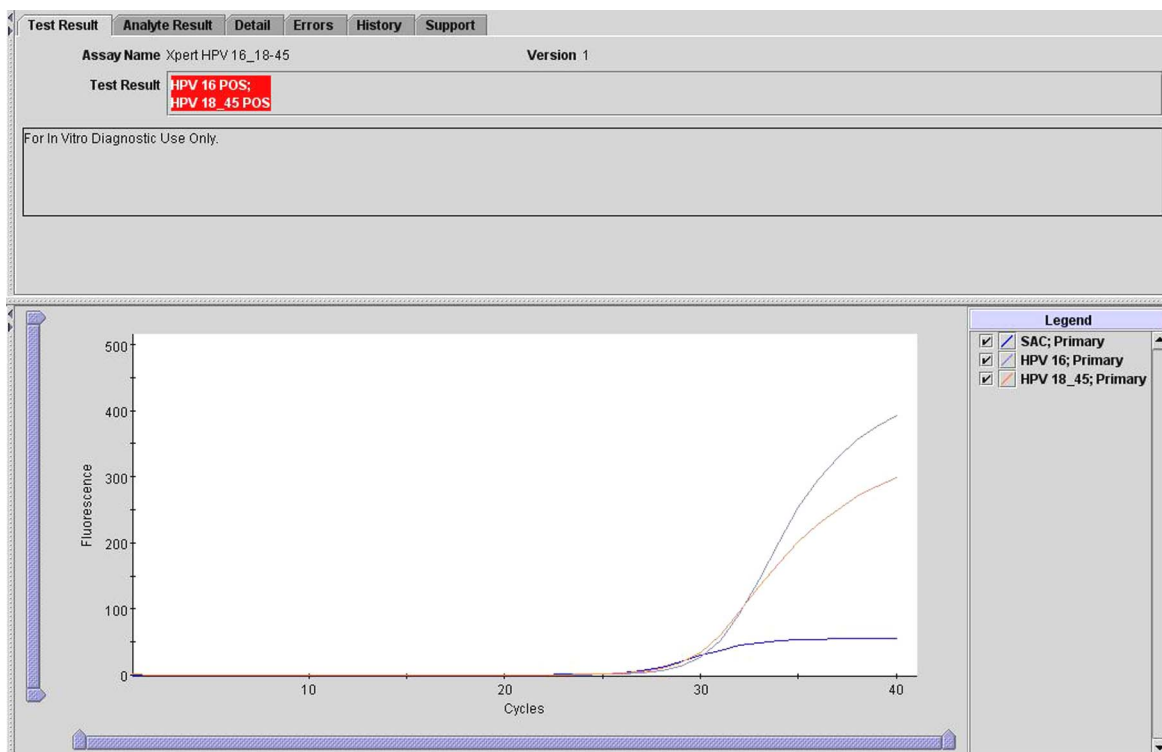
- En kombineret test for højrisiko-HPV og HPV-genotype: Hvis du vælger **Xpert HPV HR_16_18-45 (Xpert HPV HR_16_18-45)**, rapporteres der et positivt eller negativt resultat for HPV 16, for HPV 18/45 og for tilstedeværelsen af en af de 11 resterende andre højrisikotyper som "Other HR HPV" (Anden HR HPV). Der er vist et eksempel i Figur 7.

Bemærk

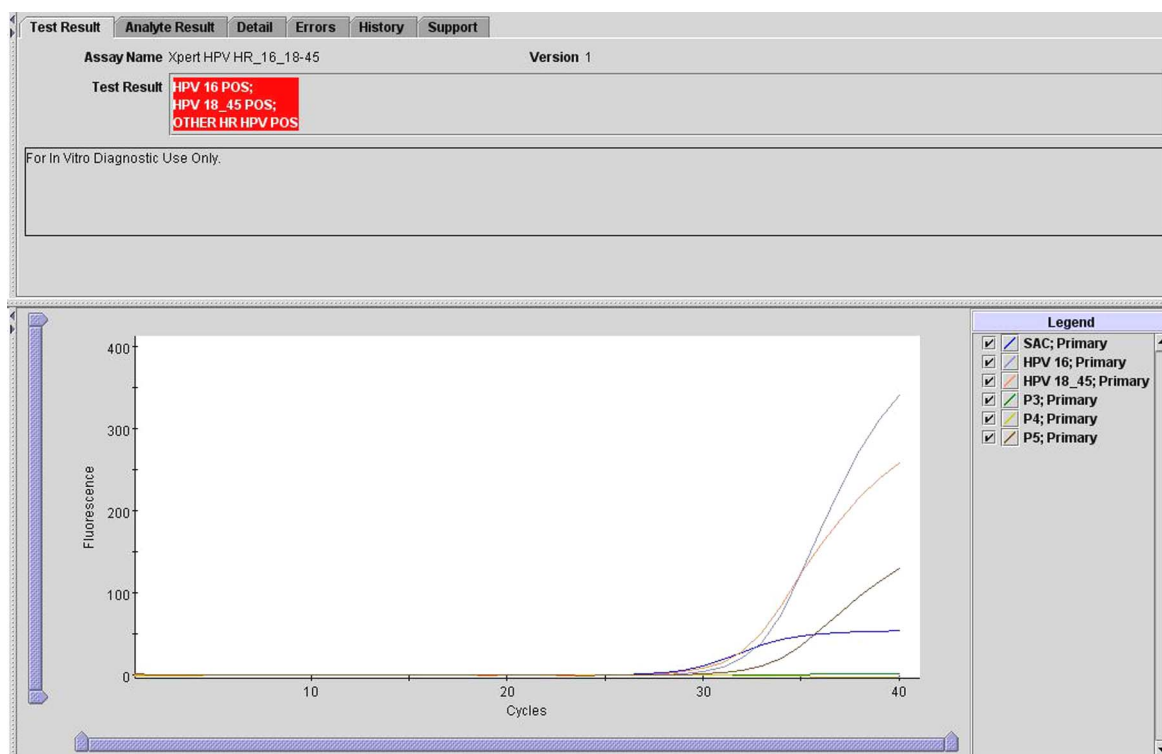
Kun testresultaterne for den valgte test på dette trin vil blive indsamlet, når testen startes. Data, der ikke indsamles kan ikke gendannes.



Figur 5. HR HPV-positiv



Figur 6. HPV 16_18-45-positiv



Figur 7. HPV HR_16_18-45-positiv

8. Klik på **Start Test (Start test)** (GeneXpert Dx) eller **Submit (Send)** (Infinity). Indtast din adgangskode, hvis du bliver bedt om det.
9. På GeneXpert Infinity System skal du anbringe kassetten på transportbåndet. Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører og den brugte kassette bliver anbragt i affaldsbeholderen.

eller

På GeneXpert Dx Instrument:

- a. Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys, og indsæt kassetten.
- b. Luk lågen. Testen starter, og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
- c. Vent, med at åbne modullågen og fjerne kassetten, indtil systemet frigiver dørlåsen.
- d. De brugte kassetter skal bortskaffes i de relevante prøveaffaldsbeholdere i henhold til din institutions standardpraksis.

Bemærk Der går ca. 60 minutter, før der foreligger et resultat.

10 Visning og udskrivning af testresultater

Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

11 Kvalitetskontrol

Hver test indeholder en probekontrol (PCC) og en prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC).

- **Probekontrol (PCC):** Inden PCR-reaktionen startes måler GeneXpert-instrumentet fluorescenssignalet fra proberne for at monitorere perlerehydrering, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. PCC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier.
- **Prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC):** SAC-reagenserne påviser tilstedeværelsen af et humant gen i en enkelt kopi, der er til stede i én kopi pr. celle og overvåger, om prøven indeholder humant DNA.
- **Eksterne kontroller:** De eksterne kontroller kan bruges i overensstemmelse med lokale, statslige og føderale akkrediteringsorganisationer, alt efter hvad der er relevant.

12 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert-instrumentsystemet ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises på fanen Test Result (Testresultat) i vinduet View Results (Vis resultater). Xpert HPV-testen giver testresultater for HPV-mål i henhold til de resultater og fortolkninger, der er vist i Tabel 1.

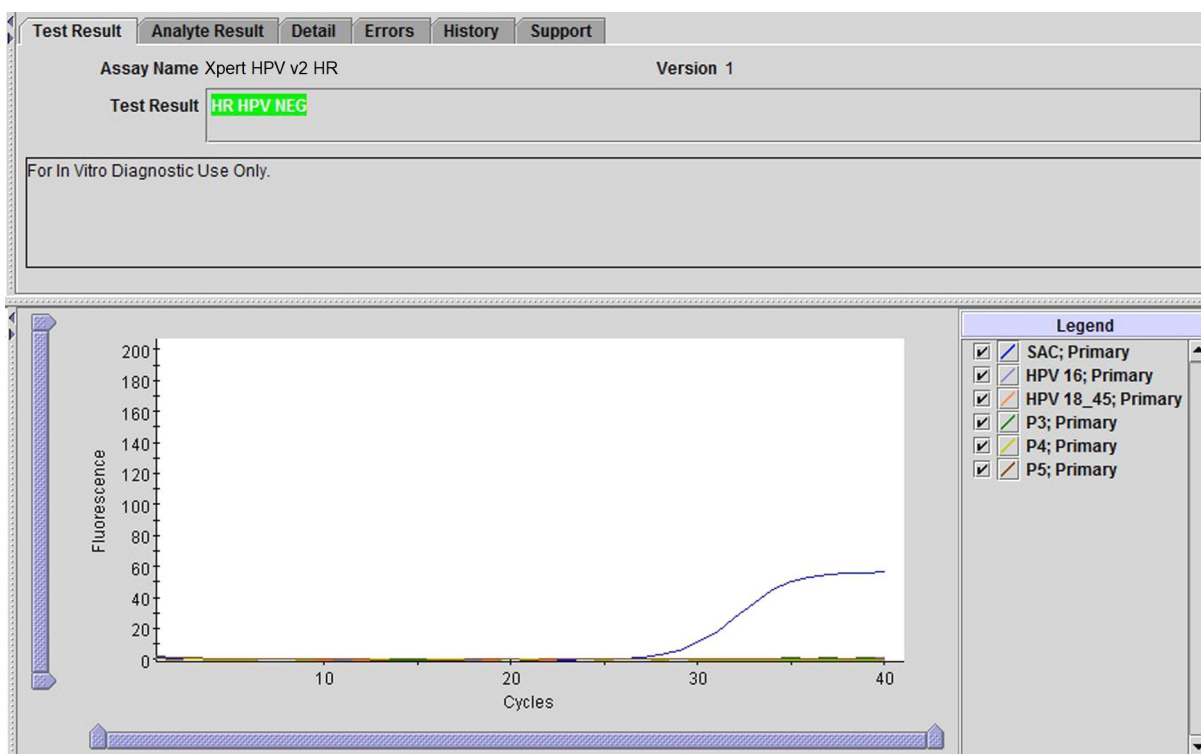
Bemærk Når testen er startet, indsamles der kun testresultaterne for den valgte test.

Tabel 1. Resultater og fortolkninger for Xpert HPV

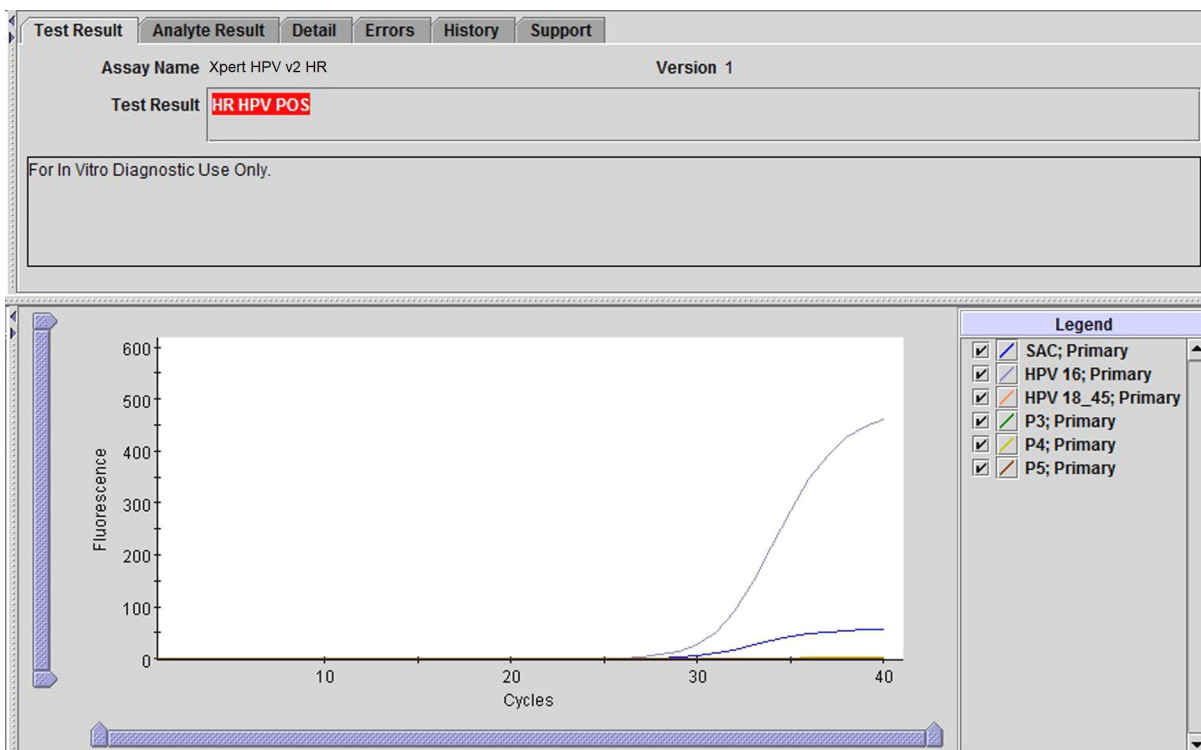
Resultat	Fortolkning
HR HPV POS (HR HPV POS) Se Figur 9.	Højrisiko-HPV-DNA er påvist som positivt. • Det målrettede højrisiko-HPV-DNA har en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC er ignoreret, da HPV-målamplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
HPV 16 POS (HPV 16 POS) Se Figur 11, Figur 13 og Figur 16.	HPV 16-DNA er påvist som positivt. • Det målrettede HPV 16-DNA har en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC er ignoreret, da HPV-målamplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS) Se Figur 14 og Figur 16.	HPV 18_45-DNA er påvist som positivt. • Det målrettede HPV 18/45-DNA har en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC er ignoreret, da HPV-målamplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
OTHER HR HPV POS (ANDEN HR HPV POS) Se Figur 15 og Figur 16.	Andet højrisiko-HPV-DNA er påvist som positivt. • Det målrettede andet højrisiko-HPV-DNA har en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • SAC: Ikke relevant. SAC er ignoreret, da anden højrisiko-HPV-målamplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.

Resultat	Fortolkning
HR HPV NEG (HR HPV NEG) Se Figur 8.	Højrisiko-HPV-DNA er under detektionsniveauet. • Det målrettede højrisiko-HPV-DNA har en Ct, der ikke er inden for det gyldige område og/eller et fluorescensslutpunkt under tærskelindstillingen. • SAC: BESTÅET (PASS); PCR-amplifikation af SAC-målet giver en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
HPV 16 NEG (HPV 16 NEG) Se Figur 10, Figur 12, Figur 14 og Figur 15.	HPV 16-DNA er under detektionsniveauet. • Det målrettede HPV 16-DNA har en Ct, der ikke er inden for det gyldige område, og/eller et fluorescensslutpunkt under tærskelindstillingen. • SAC: BESTÅET (PASS); PCR-amplifikation af SAC-målet giver en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG) Se Figur 10, Figur 11, Figur 12, Figur 13 og Figur 15.	HPV 18-45-DNA er under detektionsniveauet. • Det målrettede HPV 18/45-DNA har en Ct, der ikke er inden for det gyldige område og/eller et fluorescensslutpunkt under tærskelindstillingen. • SAC: BESTÅET (PASS); PCR-amplifikation af SAC-målet giver en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
OTHER HR HPV NEG (ANDEN HR-HPV NEG) Se Figur 12, Figur 13 og Figur 14.	Andet højrisiko-HPV-DNA er under detektionsniveauet. • Det andet målrettede højrisiko-HPV-DNA har en Ct, der ikke er inden for det gyldige område, og/eller et fluorescensslutpunkt under tærskelindstillingen. • SAC: BESTÅET (PASS); PCR-amplifikation af SAC-målet giver en Ct inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
INVALID (UGYLDIG) Se Figur 17.	Tilstedeværelse eller fravær af HPV-mål-DNA kan ikke fastslås. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 14. Gentestprocedure. • SAC: FAIL (IKKE BESTÅET); Ct for SAC er ikke inden for det gyldige område, og/eller et fluorescensslutpunkt er under tærskelindstillingen. • PCC: PASS (BESTÅET); alle probekontrolresultater er bestået.
ERROR (FEJL)	Tilstedeværelse eller fravær af HPV-mål-DNA kan ikke fastslås. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 14. Gentestprocedure. • SAC: NO RESULT (INTET RESULTAT) • PCC: FAIL (IKKE BESTÅET)*; alle eller et af probekontrolresultaterne er ikke bestået. *Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen den maksimale trykgrænse, der overskrider det acceptable område, eller en fejl i systemkomponenterne.
NO RESULT (INTET RESULTAT)	Tilstedeværelse eller fravær af HPV-mål-DNA kan ikke fastslås. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 14. Gentestprocedure. Resultatet NO RESULT (INTET RESULTAT) angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel at operatøren stoppede en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse. • HPV: NO RESULT (INTET RESULTAT) • SAC: NO RESULT (INTET RESULTAT) • PCC: NA (ikke relevant)

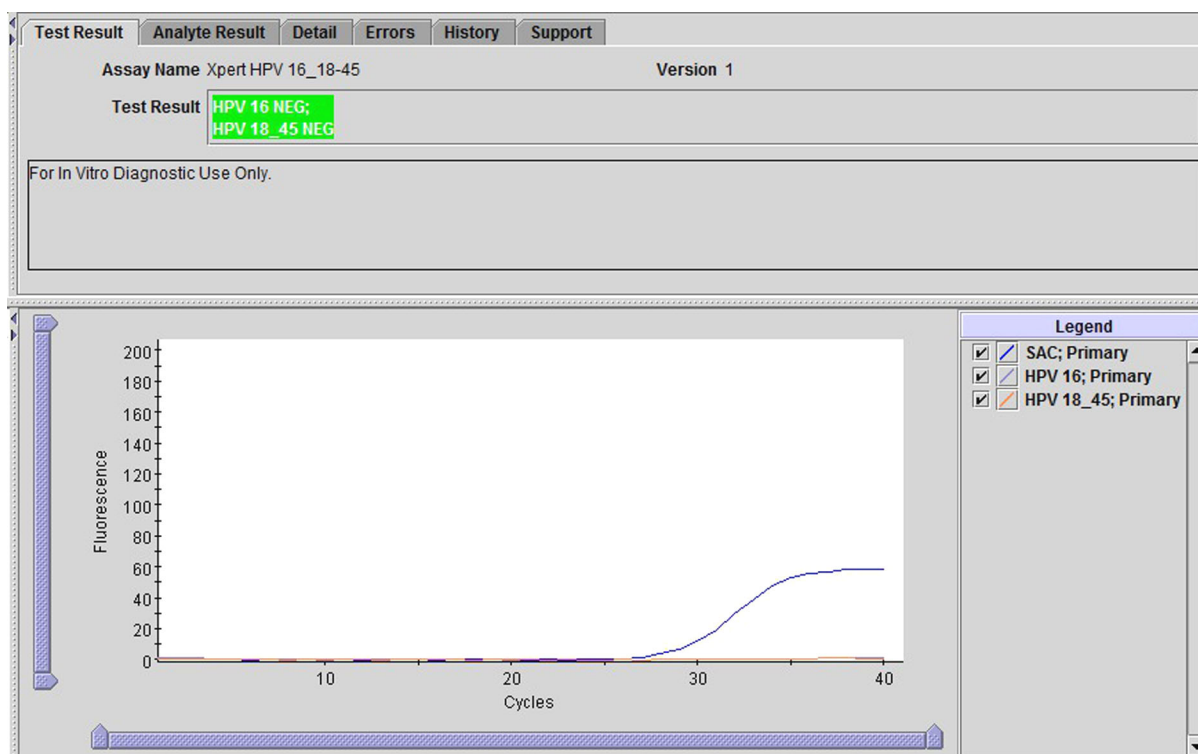
Bemærk De skærbilleder, der vises i dette afsnit, er eksempler på brug af de tre analyser. Figur 8 og Figur 9 bruger Xpert HPV HR, Figur 10 og Figur 11 bruger Xpert HPV 16_18-45, og Figur 12 til og med Figur 14 bruger Xpert HPV HR_16_18-45 fra rullemenuen. (Se Afsnit 9.2. Start af testen og rullemenuen illustreret i Figur 4).



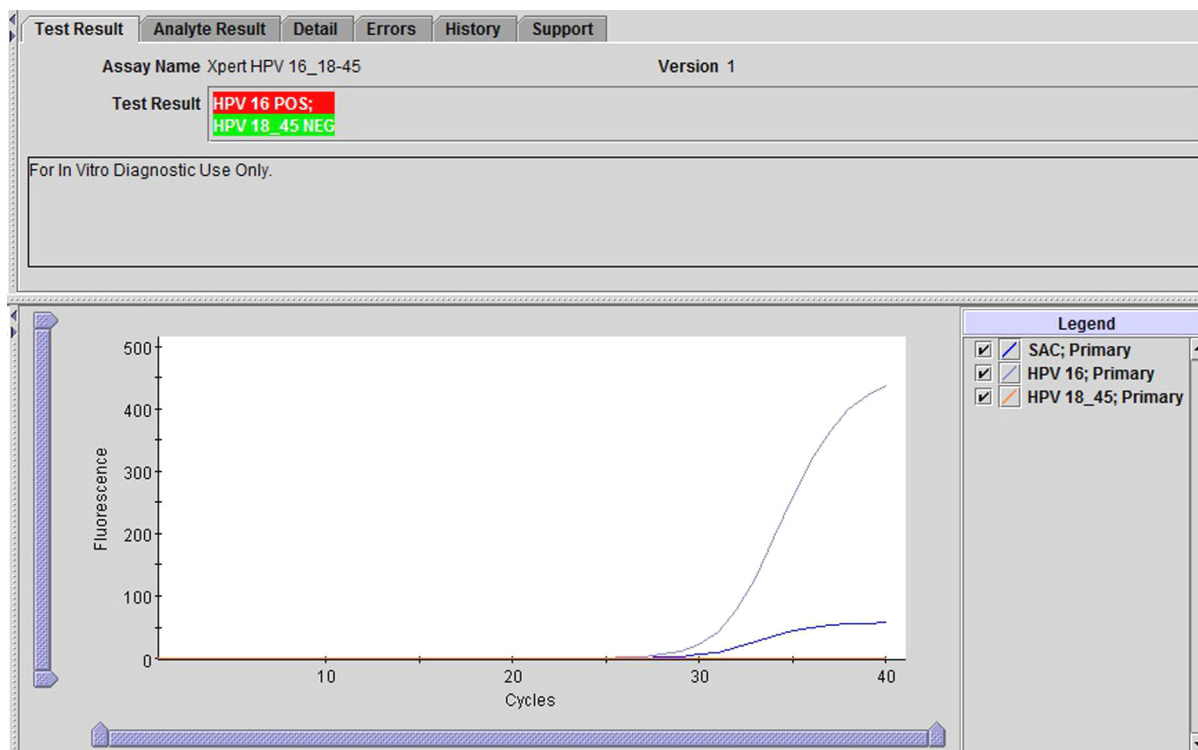
Figur 8. Højrisiko-HPV negativ (resultat ved brug af Xpert HPV HR)



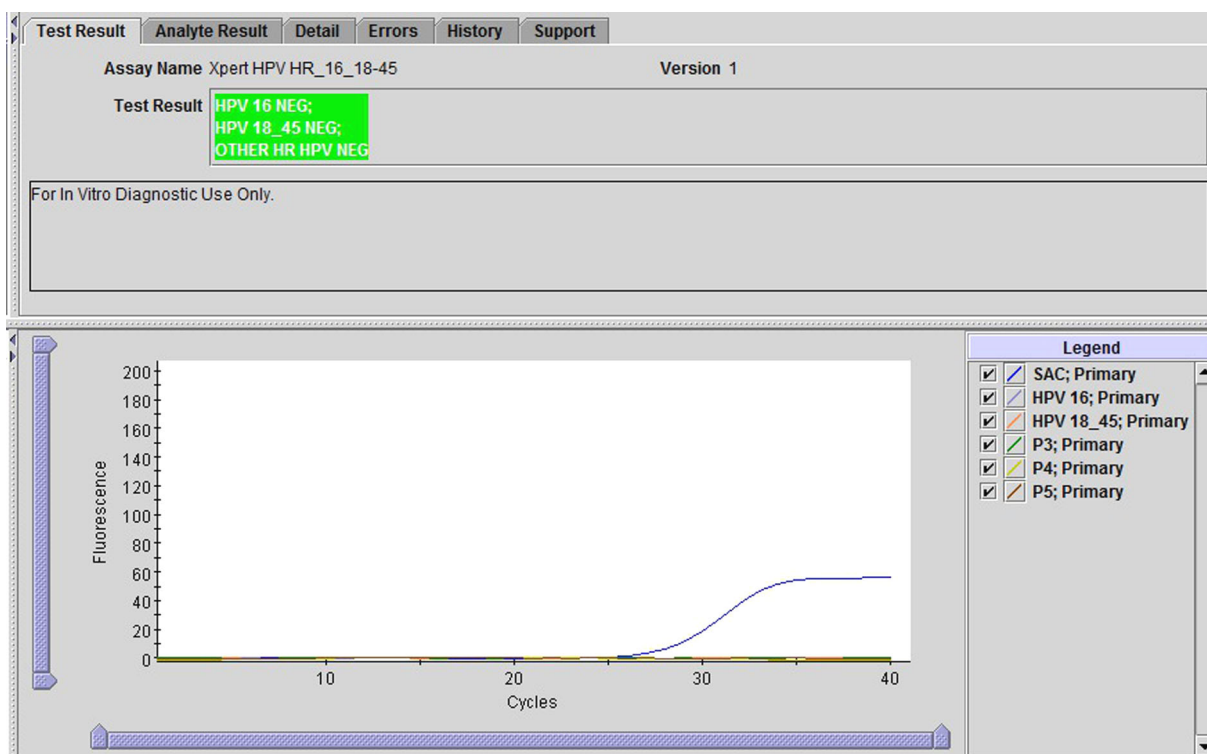
Figur 9. Højrisiko-HPV positiv (resultat ved brug af Xpert HPV HR)



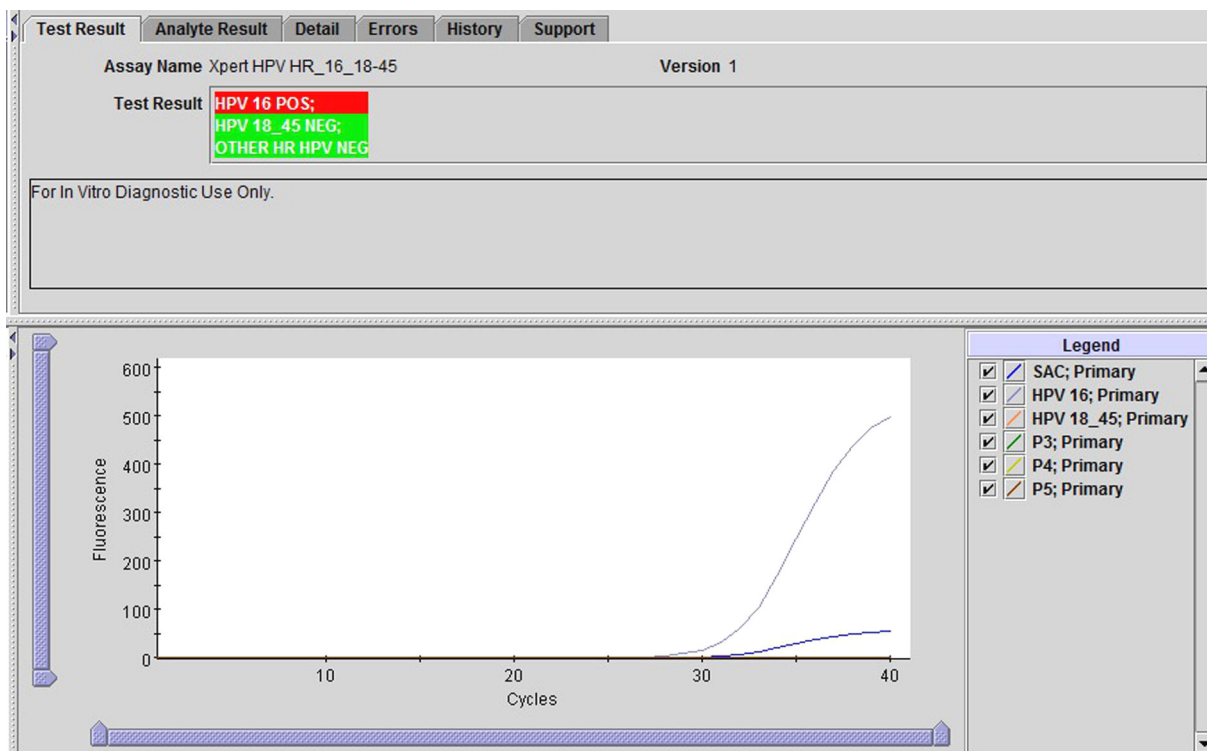
Figur 10. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ (resultat ved brug af Xpert HPV 16_18-45)



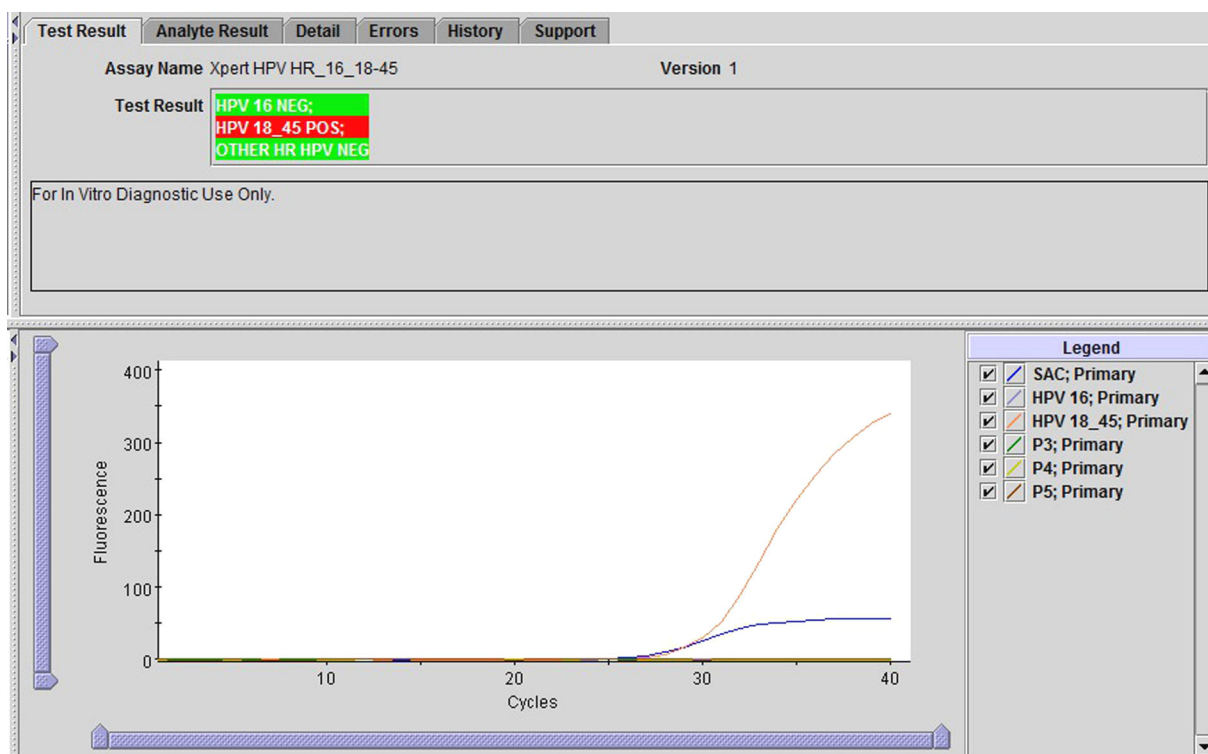
Figur 11. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ (resultat ved brug af Xpert HPV 16_18-45)



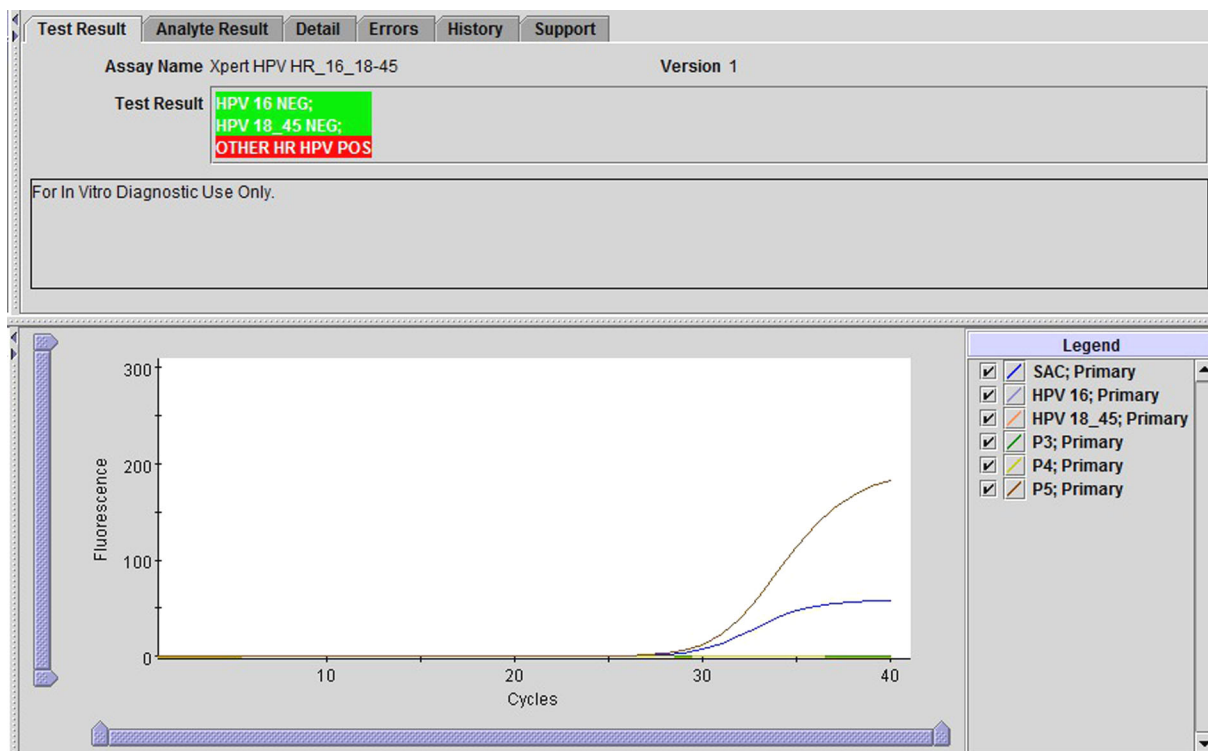
Figur 12. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; anden højrisiko-HPV negativ (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)



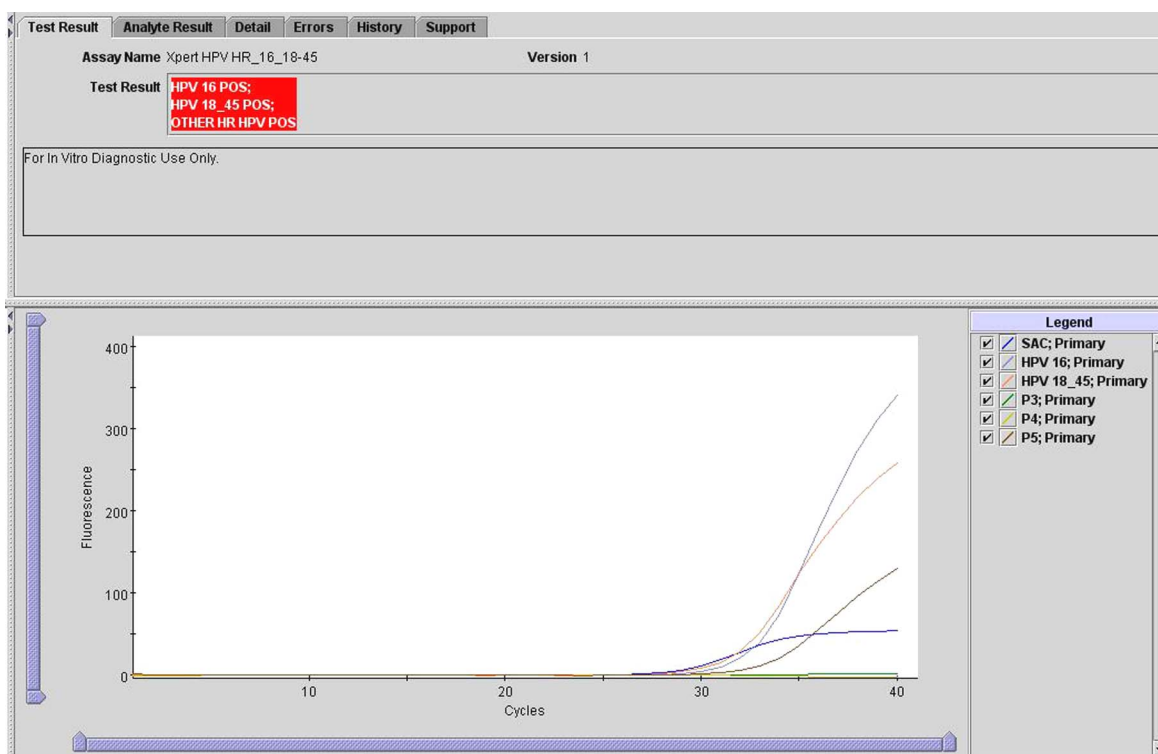
Figur 13. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ; anden højrisiko-HPV negativ (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)



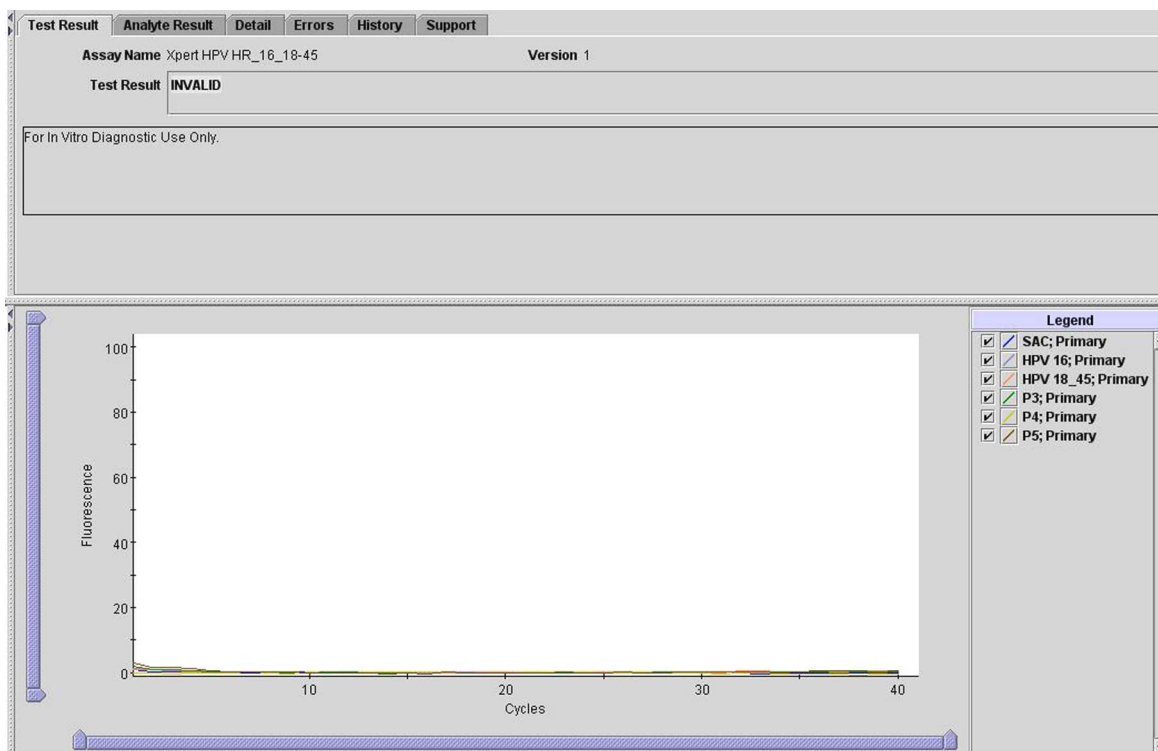
Figur 14. HPV 16 negativ; HPV 18-45 positiv; anden højrisiko-HPV negativ (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)



Figur 15. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; anden højrisiko-HPV positiv (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)



Figur 16. HPV 16 positiv; HPV 18-45 positiv; anden højrisiko-HPV positiv (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)



Figur 17. HPV HR_16_18-45 ugyldig (resultat ved brug af Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Grunde til at gentage testen

Hvis nogen af de følgende testresultater forekommer, skal testen gentages i henhold til anvisningerne i Afsnit 14. Gentestprocedure.

- Resultatet **INVALID (UGYLDIGT)** angiver, at SAC mislykkedes, at prøven ikke blev tilstrækkeligt behandlet, at PCR blev hæmmet, eller at prøven var utilstrækkelig.
- Resultatet **ERROR (FEJL)** angiver, at testen blev afbrudt, muligvis fordi reaktionsrøret blev fyldt forkert, der blev registreret et problem med reagensprobernes integritet, trykgrænserne blev overskredet, en probekontrol mislykkedes, eller der blev registreret en fejl med ventilpositionering.
- Resultatet **NO RESULT (INTET RESULTAT)** angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkeligt med data. For eksempel at operatøren stoppede en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse.

14 Gentestprocedure

- Gentag testen med en ny kassette (kassetten må ikke genanvendes). Se Afsnit 9. Procedure.
- Skaf den tiloversblevne prøve.
- Indsaml en ny prøve og gentag testen med en kassette, hvis den tiloversblevne prøve er utilstrækkelig eller gentesten fortsætter med at returnere resultaterne **UGYLDIG (INVALID)**, **FEJL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**.

15 Begrænsninger

- Da påvisning af HPV afhænger af den DNA, der findes i prøven, afhænger pålidelige resultater af korrekt indsamling, håndtering og opbevaring af prøverne.
- Xpert HPV-testen er kun blevet valideret med cervikalpræparater opsamlet i PreservCyt-opløsning med enten en kostelignende enhed eller en endocervikal børste/spatel-kombination.
- Der kan opstå fejlagtige testresultater af forkert præparatindsamling, teknisk fejl, prøveombytning eller fordi antallet af HPV-DNA-kopier er under testens detektionsgrænse.
- Ydeevnen af Xpert HPV-testen er alene blevet valideret ved hjælp af procedurerne i denne indlægsseddel. Ændring af disse procedurer kan ændre testens ydeevne.
- Der kan observeres interferens ved tilstedeværelsen af: fuldblod ($\geq 0,25$ % v/v), mononukleære celler i perifert blod (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ celler/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ celler/ml), Vagisil kløestillende creme ($\geq 0,25$ % w/v) eller Vagi Gard fugtighedsgel ($\geq 0,5$ % w/v).
- Tilstedeværelsen af tykke vaginalcremer ($> 0,25$ % w/v) i prøven resulterer i trykafbrydelser.
- Virkningerne af andre potentielle variable såsom vaginalt udflåd, brug af tamponer, skylning og præparatindsamlingsvariable er ikke blevet fastlagt.
- Xpert HPV-testen giver kvalitative resultater. Der kan ikke udledes nogen sammenhæng mellem størrelsen af Ct-værdien og antallet af celler i en inficeret prøve.
- Xpert HPV-testens ydeevne er ikke blevet evalueret hos patienter under 18 år.
- Xpert HPV-testen er ikke blevet evalueret hos kvinder, der tidligere har fået hysterektomi.
- Xpert HPV-testen er ikke blevet valideret til brug med vaginale podningspræparater, der er indsamlet af en læge eller en patient.
- Xpert HPV-testen er ikke blevet valideret med patienter, der aktuelt bliver behandlet med antimikrobielle midler mod infektioner som f.eks. klamydia eller gonorré.
- Som med mange diagnostiske test, bør resultater fra Xpert HPV-testen fortolkes sammen med andre laboratorielle og kliniske data, som lægen har til rådighed.
- Xpert HPV-testens ydeevne er ikke blevet valideret for HPV-vaccinerede personer.
- Xpert HPV-testen er ikke blevet evalueret i tilfælde med mistanke om seksuelt misbrug.
- Forekomsten af HPV-infektion i en population kan påvirke ydeevnen.
- Prøver, der indeholder mindre end 1 ml PreservCyt-opløsning, anses som utilstrækkelige til Xpert HPV-testen.
- Xpert HPV-testens ydeevne er ikke blevet evalueret i cervikale præparater, der er forbehandlet til cytologivurdering ved brug af andre processorer end ThinPrep 2000-processoren.
- Et negativt Xpert HPV-testresultat udelukker ikke muligheden for cytologiske abnormiteter eller af fremtidig eller underliggende CIN2, CIN3 eller kræft.
- Xpert HPV-testen påviser E6/E7 viralt DNA fra højrisiko-HPV af typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Denne test påviser ikke E6/E7-DNA fra HPV-typerne med lav risiko (f.eks. 6, 11, 42, 43, 44), da der i

forbindelse med screening for livmoderhalskræft ikke er nogen klinisk anvendelighed af at vurdere forekomsten af HPV-typerne med lav risiko.

- Påvisning af højrisiko-HPV-DNA afhænger af antallet af kopier, der findes i præparatet, og kan blive påvirket af præparatindsamlingsmetoderne, patientfaktorer, infektionsstadiet og tilstedeværelsen af interfererende stoffer.
- Brugen af dette produkt skal begrænses til personale, der er uddannet i brugen af Xpert HPV-testen.
- Der kan forekomme falsk positive og falsk negative resultater med denne test.
- Mutationer eller polymorfier i primer- eller probebindingsregioner kan påvirke påvisningen af målrettede HPV-typer, hvilket resulterer i et falsk negativt resultat.

16 Klinisk ydeevne

Xpert HPV-testens kliniske ydeevneegenskaber blev vurderet i en prospektiv multicenterundersøgelse [syv amerikanske steder] i to faser, der indskrev kvinder i alle aldre, som blev henvist til kolposkopiundersøgelse baseret på en eller flere tidligere abnorme pap-testresultater, et unormalt pap-testresultat i kombination med et positivt testresultat for højrisiko-HPV eller klinisk mistanke om livmoderhalskræft. På tidspunktet for kolposkopi blev der indsamlet to ThinPrep-prøver (prøve A og prøve B) fra hver forsøgsperson for at understøtte cytologivurderingen og sammenligningstest med Xpert HPV-testen og to FDA-godkendte højrisiko-HPV-tests. Analyser med disse sammenligningsmetoder blev udført i henhold til de respektive US-IVD-indlægssedler. Prøve A blev behandlet til cytologivurdering efterfulgt af analyse med Xpert HPV-testen. Prøve B blev reserveret til HPV-analyse med HPV-sammenligningstestene og Xpert HPV-testen. Begge prøver blev indsamlet med en kombination af endocervikal børste/spatel i henhold til ThinPrep-indlægssedlen. Der blev indsamlet mindst to stansebiopsier fra hver forsøgsperson samt et endocervikalskrab (ECC) til utilfredsstillende kolposkopievalueringer, hvor der var dårlig visualisering af den epitheliale-planocellulære overgang. Patologivurdering af biopsi- og endocervikalskrab-prøverne blev først udført lokalt til almindelig pleje/patientstyring og derefter retrospektivt, på en blindet måde, af et ekspertpanel af tre vurderingspatologer for at afgøre en endelig konsensus om cervical sygdom. Fase I af rekrutteringen omfattede 144 forsøgspersoner (aldersgruppe: 20-70 år) med 31 tilfælde $\geq$ CIN2. Data fra fase I blev brugt til at estimere et sæt kliniske grænseværdier for testen i forhold til $\geq$ CIN2- og $\geq$ CIN3-sygdomsslutpunkter ved brug af en ROC-tilgang (Receiver Operating Characteristics). Fase II af rekrutteringen omfattede 564 forsøgspersoner (aldersgruppe: 18-75 år) med 111 tilfælde $\geq$ CIN2. Data fra fase II blev brugt til at forfine de kliniske grænseværdier i forhold til $\geq$ CIN2- og $\geq$ CIN3-sygdomsslutpunkter ved brug af en ROC-tilgang. Retrospektivt blev der foretaget en homogenitetsanalyse for at bekræfte, at resultaterne fra fase I og fase II kunne puljes. Resultaterne kan puljes over flere populations- og prøveparametre.

Den kliniske sensitivitet og specificitet for Xpert HPV-testen, sammenligningsmetode 1 og sammenligningsmetode 2 i fase II-datasættet i forhold til en sygdomsstatus $\geq$ CIN2 er opsummeret i Tabel 2.

Tabel 2. Klinisk ydeevne i forhold til sygdomsstatus $\geq$ CIN2^a

	Xpert HPV-test (prøve A) ^b	Xpert HPV-test (prøve B) ^c	Sammenligningsmetode 1 ^d	Sammenligningsmetode 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 %)
Specificitet	(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 prædiktiv værdi	(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 prædiktiv værdi	(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 angivet. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

^b n = 538. Ni prøver havde utilstrækkelig mængde (QNS) til Xpert-test; 17 prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest.

^c n = 556. Otte prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest.

^d n = 564.

^e n = 562. To prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest.

Den kliniske sensitivitet og specificitet for Xpert HPV-testen, sammenligningsmetode 1 og sammenligningsmetode 2 i fase II-datasættet i forhold til en sygdomsstatus $\geq$ CIN3 er opsummeret i Tabel 3.

Tabel 3. Klinisk ydeevne i forhold til sygdomsstatus $\geq$ CIN3^a

	Xpert HPV-test (prøve A) ^b	Xpert HPV-test (prøve B) ^c	Sammenligningsmetode 1 ^d	Sammenligningsmetode 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 %)
Specificitet	(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 prædiktiv værdi	(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 prædiktiv værdi	(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 angivet. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

^b n = 537. Ni prøver havde utilstrækkelig mængde (QNS) til Xpert-test; 17 prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest; for én prøve kunne der ikke opnås konsensus om CIN2- ift. CIN3-status.

^c n = 555. Otte prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest; for én prøve kunne der ikke opnås konsensus om CIN2- ift. CIN3-status.

^d n = 563. For én prøve kunne der ikke opnås konsensus om CIN2- ift. CIN3-status.

^e n = 561. To prøver var ubestemmelige ved første test og ved gentest; for én prøve kunne der ikke opnås konsensus om CIN2- ift. CIN3-status.

En vurdering af den analytiske overensstemmelse i fase II-datasættet viste en samlet overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sig selv (prøve A ift. prøve B; n = 533 parrede sammenligninger) på 94,6 % (95 % CI 92,3-96,3; kappa-statistik 0,88). Den samlede overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen (prøve B) og sammenligningsmetode 1 (n = 556 parrede sammenligninger) var 92,4 % (95 % CI 89,9-94,5; kappa-statistik 0,83). Den samlede overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen (prøve B) og sammenligningsmetode 2 (n = 554 parrede sammenligninger) var 87,4 % (95 % CI 84,3-90,0; kappa-statistik 0,73).

Den kliniske ydeevne af Xpert HPV-testen for pap-testprøve A og B, sorteret efter forsøgspersonernes aldersgruppe, blev bestemt for både sygdomsstatus $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3. Den kliniske ydeevne i forhold til $\geq$ CIN2-sygdom er præsenteret i Tabel 4, og den kliniske ydeevne i forhold til $\geq$ CIN3 er præsenteret i Tabel 5.

Tabel 4. Xpert HPV-testens ydeevne ift. $\geq$ CIN2-sygdom, efter aldersgruppe

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

Tabel 5. Xpert HPV-testens ydeevne i forhold til $\geq$ CIN3-sygdom, efter aldersgruppe

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

Der blev udført en anden klinisk undersøgelse for at vurdere Xpert HPV-testens ydeevne i populationer, som mere ligner de tilsigtede anvendelsespopulationer, der betjenes af organiserede screeningsprogrammer for livmoderhalskræft. Denne undersøgelse var en multicenter, metodesammenligningsundersøgelse baseret på restprøver opsamlet i PreservCyt, der var skaffet fra kvinder i alderen 20-60 år, som deltog i organiserede screeningsprogrammer for livmoderhalskræft i Storbritannien. Med sjælden undtagelse blev alle de prøver, der blev indsamlet i denne undersøgelse, indsamlet med en kostelignende enhed i henhold til indlæggssedlen til ThinPrep. De samme to sammenligningsmetoder blev inkluderet i denne undersøgelse med sammenligningsmetode 1 som den primære sammenligningsmetode og sammenligningsmetode 2 som den sekundære sammenligningsmetode. Undersøgelsens prøvestørrelser blev beregnet for to aldersgrupper (kvinder i alderen 20-29 og kvinder i alderen 30-60), der ville understøtte vurderingen af overensstemmelse (med 95 % CI) og beregning af en kappa-statistik (med 95 % CI) i forhold til hver sammenligningsmetode.

I denne undersøgelse blev restprøver med cytologiske evalueringresultater opdelt i tre delportioner til vurdering med Xpert HPV-testen og sammenligningsmetoderne 1 og 2. Rækkefølgen for at udtage delportioner til analyse med Xpert HPV og sammenligningsmetode 1 blev randomiseret, så ~50 % af de første delportioner blev brugt til Xpert HPV-analyse, og 50 % af de første delportioner blev brugt til sammenligningsmetode 1. Den tredje delportion var altid reserveret til analyse med sammenligningsmetode 2. Uanset delportionsrækkefølgen blev hætteglasset med kildeprøven blandet inden hver delportion blev udtaget for at sikre prøvens homogenitet. Analyse med sammenligningsmetoderne blev fuldført i henhold til de respektive CE-IVD-indlægssedler, som proceduremæssigt var identiske med US-IVD indlægssedler; analyse af resultaterne benytter grænseværdiparametrene fra US-IVD-indlægssedlerne.

En analyse af undersøgelsens data viste, at der var betydelig overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1. Denne overensstemmelse er uafhængig af forsøgspersonernes aldersgruppe (20-29 år og 30-60 år) og cytologistatus [normal (NILM, negativ for intraepitelial læsion eller malignitet) og værre end normal (værre end NILM)]. En opsummering af overensstemmelsen mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1 er vist i Tabel 6.

Tabel 6. Overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1

Sammenlig af overensstemmelse	n	Positiv overensstemmelse i procent	Negativ overensstemmelse i procent	Samlet overensstemmelse i procent	Kappa-statistik
Samlet^a	3.418	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	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)
Cytologi normal	2.975	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 Punktestimaterne er som anført. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

En analyse af undersøgelsesdata viser god overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2. Denne overensstemmelse er uafhængig af forsøgspersonernes aldersgruppe (20-29 år og 30-60 år) og cytologistatus [normal (NILM) og værre end normal (værre end NILM)]. En opsummering af overensstemmelsen mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2 er vist i Tabel 7.

Tabel 7. Overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2

Sammenlig af overensstemmelse	n	Positiv overensstemmelse i procent	Negativ overensstemmelse i procent	Samlet overensstemmelse i procent	Kappa-statistik
Samlet^a	3.418	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	2.585	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	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)
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 Punktestimaterne er som anført. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

Som et yderligere mål for den analytiske overensstemmelse blev positivitetsraten for HPV efter cytologistatus vurderet i denne undersøgelse. I stikprøver af samme størrelse, der blev vurderet med hver metode, er HPV-positivitetsraterne, som rapporteres af de tre HPV-metoder, ens og generelt i overensstemmelse med HPV-positivitetsraterne, der er rapporteret i andre populationer med lav sygdomsforekomst (f.eks. ALTS-undersøgelsen). En opsummering af positivitetsraterne for HPV, som målt med hver metode i henhold til cytologistatus er vist i Tabel 8.

Tabel 8. HPV-positivitet efter metode og cytologistatus

Kategori (UK/US)	Xpert HPV-test			Sammenligningsmetode 1			Sammenligningsmetode 2		
	I alt	Pos	% pos	I alt	Pos	% pos	I alt	Pos	% pos
Normal/NILM	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Grænsetilfælde/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Svag dyskaryose (mild)/LSIL^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Kraftig dyskaryose (moderat)/HSIL^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Kraftig dyskaryose (svær)/HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Andet	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
I alt	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Svag planocellulær intraepitelial læsion.

^b Kraftig planocellulær intraepitelial læsion.

En undergruppe [245/3.418 (7,2 %)] af de prøver, der er inkluderet i denne undersøgelse, blev forbehandlet med glacial eddikesyre (GAA) inden HPV-vurdering med Xpert HPV-testen og sammenligningsmetoderne. Et sted benyttede en modificeret version af en kommerciel metode [70/1.138 (6,2 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU, mens de to andre steder brugte laboratorieu udviklede procedurer baseret på Espostis-metoden [henholdsvis 148/1.129 (13,1 %) og 22/1.151 (1,9 %)].¹¹⁻¹³ Xpert HPV-testen viser god overensstemmelse med sammenligningsmetoderne uafhængigt af status for forbehandling med GAA. Se Tabel 9 og Tabel 10.

Tabel 9. Overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 1 i prøver, der er forbehandlet med GAA^a

Sammenlig af overensstemmelse	n	Positiv overensstemmelse i procent	Negativ overensstemmelse i procent	Samlet overensstemmelse i procent	Kappa-statistik
GAA-forbehandlede	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)
Ubehandlede	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)

^a Punktestimater er som angivet. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

Tabel 10. Overensstemmelse mellem Xpert HPV-testen og sammenligningsmetode 2 i prøver, der er forbehandlet med GAA^a

Sammenlig af overensstemmelse	n	Positiv overensstemmelse i procent	Negativ overensstemmelse i procent	Samlet overensstemmelse i procent	Kappa-statistik
GAA-forbehandlede	245	87,3 % (72,3-94,0 %)	94,3% (89,7-97,2 %)	92,2% (88,2-95,3 %)	0,81 (0,73-0,89)
Ubehandlede	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)

^a Punktestimater er som angivet. Konfidensintervallerne er Fishers eksakte 95 % CI.

17 Detektionsgrænse

Xpert HPV-testens analytiske sensitivitet eller detektionsgrænse (LoD) blev vurderet ved hjælp af:

1. HPV-positive cellelinjer: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) og HPV 68 (ME180) i PreservCyt-opløsning, der indeholder en HPV-negativ cellelinje (C33A) som baggrund, og
2. DNA-plasmider for de 14 målrettede højrisiko-HPV typer i en baggrund bestående af human genom-DNA fra kvinder.

17.1 HPV-positive cellelinjer

Detektionsgrænsen for HPV 16, HPV 18, HPV 45 og HPV 68 blev estimeret ved at køre replikater på 20 ved mindst seks koncentrationer af alle cellelinjerne og ved at bruge ét reagensparti af Xpert HPV-testen. Detektionsgrænserne blev estimeret ved probit-analyse. De påståede detektionsgrænser blev bekræftet ved at analysere mindst 20 replikater fortyndet til de estimerede koncentrationer for detektionsgrænserne og ved at bruge tre reagenspartier af Xpert HPV-testen. Den påståede detektionsgrænse er defineret som den laveste koncentration, hvor 95 % af mindst 20 replikater pr. reagensparti er positive (Tabel 11).

17.2 HPV-DNA-plasmider

Detektionsgrænsen (LoD) for 14 højrisiko HPV-DNA-plasmider blev bekræftet med mindst 60 replikater på tværs af to operatører og tre reagenslot. Testene blev kørt på forskellige dage. Niveauet (i kopier pr. PCR-reaktion), hvor den samlede hyppighed af ægte positive er statistisk større end 95 %, puljet på tværs af tre reagenslot, blev bestemt for hvert af HPV-DNA-plasmiderne (Tabel 12).

Tabel 11. Detektionsgrænse: HPV-positive cellelinjer

HPV-type	Detektionsgrænse est. med probit (celler/ml)	95 % CI	99,9% CI	Konf. niveau (celler/ml)	Reagens-lot	Pos. af 20 rep.	Gennemsnitlig Ct (mål)	Ct stdafv (mål)	Samlet gennemsnitlig Ct (mål)	Samlet stdafv Ct (mål)	% Pos	Samlet % pos.
16	71	55-87	52-127	122	Lot 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lot 2	19	35,0	1,4			95	
					Lot 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35-56	33-90	53	Lot 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lot 2	19	35,3	0,9			95	
					Lot 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150-211	142-266	173	Lot 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lot 2	20	37,0	1,2			100	
					Lot 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231-304	221-366	366	Lot 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lot 2	19	35,9	0,7			95	
					Lot 3	20	36,2	0,5			100	

Tabel 12. Detektionsgrænse: HPV DNA-plasmider

Mål	Testet kopiniveau	Prøvetal	FN	% Pos	Nedre 1-sidet 95 % CI	Totalt gennemsnit for Ct	Ct stdafv
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 reproducerbarhed og præcision

Xpert HPV-testens præcision og reproducerbarhed blev vurderet i en multicenterundersøgelse over 12 dage, hvor to operatører på hvert af de tre steder blindtestede et præcisionspanel med 16 medlemmer to gange om dagen. Panelet var sammensat af både unaturlige prøver (dyrkede celler, der indeholder forskellige typer HPV i en baggrund af dyrkede celler, der ikke indeholder HPV) og puljede kliniske prøver i PreservCyt. Hvert sted benyttede et GeneXpert-system i forskellig konfiguration (et sted brugte kun GX IV'ere, ét sted brugte en GX XVI, og et sted brugte en Infinity 80). Der blev brugt tre lot af HPV-testen til hver firedages periode med undersøgelsestest. Ved undersøgelsens afslutning var hvert medlem af præcisionspanelet blevet vurderet 144 gange. Dataene er opsummeret efter analysekanal, der repræsenteres som 16 for HPV 16-kanalen, 18/45 for HPV 18- og HPV 45-kanalen, 31 for HPV 31 og andre kanal typer, 51 for HPV 51- og HPV 59-kanalen, og 39 for HPV 39 og andre kanal typer. Se Tabel 13 og Tabel 14.

Tabel 13. Præcision og reproducerbarhed af Xpert HPV:
Panelbeskrivelse og positiv overensstemmelse ^{a,b}

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 16)	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)
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 16)	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)
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 16)	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)

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 18)	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)
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 18)	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)
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 18)	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)

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 68)	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)
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 68)	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)
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 68)	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)

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 16/45/68)	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)
Unaturlig 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)
Puljet klinisk prøve (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Puljet klinisk prøve (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Puljet klinisk prøve (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Puljet klinisk prøve (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Puljet klinisk prøve (negativ)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal	Sted 1		Sted 2		Sted 3		Samlet overens- stemmelse
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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 Overensstemmelse for negative og kraftigt negative prøver er vist som % negative; overensstemmelse mellem svagt og moderat positive prøver er vist som % positive.

^b Undersøgelsen inkluderede i alt 34 ubestemmelige: HPV 16 kraftigt neg(2); HPV 16 svagt pos(2); HPV 18 mod pos(3); HPV 18 kraftigt neg(3); HPV 18 mod pos(3); HPV 68 kraftigt neg(5); HPV 68 svagt pos(3); HPV 68 mod pos(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negative(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negative(2).

Tabel 14. Reproducerbarhed af Xpert HPV: Variabiliteten af Ct for panelmedlemmer^a

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal (specifik analyt)	n ^b	Gennemsnitlig Ct	Mellem steder		Mellem operatører		Mellem lot		Mellem dage		Inden for Analyse		I alt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 16)	16 (16)	12	38,4	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 16)	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
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 16)	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
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 18)	18/45 (18)	22	39,2	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 18)	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
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 18)	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
Unaturlig prøve (kraftigt negativ for HPV 68)	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
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 68)	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
Unaturlig prøve (moderat positiv for HPV 68)	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

Prøve (mål og relativ koncentration)	Analysekanal (specifik analyt)	n ^b	Gennemsnitlig Ct	Mellem steder		Mellem operatører		Mellem lot		Mellem dage		Inden for Analyse		I alt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Unaturlig prøve (svagt positiv for HPV 16/45/68)	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
Unaturlig 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
Puljet klinisk prøve (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
	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
Puljet klinisk prøve (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Puljet klinisk prøve (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
	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	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Puljet klinisk prøve (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Puljet klinisk prøve (negativ)	Negativ (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA angiver utilstrækkelige kontinuerede data til at udføre ANOVA-analyse.

^b Resultater med Ct-værdier, der ikke er nul, ud af 144.

19 Analytisk specificitet

Et panel bestående af 47 organismer, herunder bakterier, svampe og vira, der er almindelige i den kvindelige urogenitale vej, samt 12 nærtbeslægtede humane papillomavirustyper, blev testet med Xpert HPV-testen. Alle organismene blev tilsat til HPV-negative celler (C33A) i PreservCyt-opløsning og til HPV-negative celler, der havde fået tilsat HPV 16-positive celler (SiHa) i tre gange detektionsgrænsen. Organismerne og testkoncentrationerne er anført i Tabel 15. Den analytiske specificitet var 100 %, og ingen af organismene interfererede med påvisningen af HPV 16.

Tabel 15. Analytisk specificitetspanel

Organisme	Testkoncentration	Organisme	Testkoncentration
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ celler/mL	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ celler/mL	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopier/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /mL	Epstein-Barr-virus (EBV)	1 x 10 ⁷ kopier/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/mL	Hepatitis B-virus (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IE/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ celler/mL	Hepatitis C-virus (HCV)	7,62 x 10 ² IE/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Human immundefekt virus 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopier/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopier/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopier/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/mL	Human papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopier/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ celler/mL	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ celler/mL	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ celler/mL	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/mL	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopier/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/mL		

^a Elementærlegemer.

20 Interfererende stoffer

Potentielt interfererende endogene og eksogene stoffer, der kan være til stede i cervikalprøverne, blev evalueret i forhold til ydeevnen af Xpert HPV-testen. Stofferne blev fortyndet individuelt i HPV-negative celler, der havde fået tilsat HPV 16-positive celler (SiHa) ved tre gange detektionsgrænsen. Stofferne og testkoncentrationerne er anført i Tabel 16. Der blev observeret interferens med fuldblod (0,25 % v/v) i testprøven, men ikke med nogen af de andre endogene stoffer i de givne testkoncentrationer. Med undtagelse af Vagisil kløestillende creme (0,25 % w/v) og Vagi Gard fugtighedsgel (0,5 % w/v), blev der ikke observeret interferens med nogen af de eksogene stoffer i de angivne testkoncentrationer. Ved koncentrationer over 0,25 % w/v i testprøven kan tykke cremer resultere i trykafbrydelser.

Tabel 16. Potentielt interfererende stoffer

Stof	Koncentration
Fuldblod	0,25 % v/v
Slim	0,15% v/v
Leukocyter (PBMC)	1 x 10 ⁵ celler/ml
Vagisil kløestillende creme	0,25% (w/v)
Clotrimazol vaginalcreme	0,25% (w/v)
Preparation H-hæmoridecreme	0,25 % w/v
Miconazol 3	0,25% (w/v)
Monistat 1	0,25 % w/v
Zovirax-creme til forkølelsessår	0,25 % w/v
Vagisil fugtighedscreme	10% (w/v)
Vagi-Gard-fugtighedsgel	0,5 % w/v
KY Jelly personlig glidecreme	10 % w/v
Yeast Gard skyllemiddel	10 % v/v
Delfen vaginal P-skum	10 % w/v
VH Essentials povidon-iod, medicinsk skyllemiddel	10% v/v
Norforms Feminine deodorant-suppositorier	10 % w/v

21 Overføringskontaminering

Der blev gennemført en undersøgelse for at vise, at selvstændige GeneXpert-kassetter til engangsbrug forhindrer overføringskontaminering i negative prøver, der køres efter meget kraftigt positive prøver i det samme GeneXpert-modul. Undersøgelsen bestod af en negativ prøve, der blev behandlet i det samme GeneXpert-modul umiddelbart efter en prøve, der var kraftigt positiv for HPV 16 (kraftig nok til at overskride 95 % af resultaterne, der blev opnået fra præparaterne af sygdomsramte patienter i den tilsigtede brugspopulation). Denne testplan blev gentaget 20 gange på to GeneXpert-moduler, for i alt 42 kørsler, der gav 20 positive og 22 negative prøver. Alle 20 positive prøver blev korrekt rapporteret som HPV 16-positive, og alle 22 negative prøver blev korrekt rapporteret som HPV-negative.

22 Referencer

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. Hentet 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 seneste udgave.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Se seneste udgave.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EF) nr. 1272/2008 af 16. december 2008 om klassificering, mærkning og emballering af stoffer og blandinger og om ændring og ophævelse, liste med P-sætninger, direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF (ændring af forordning (EF)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Cepheids hovedsædelokalitet

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

24 Teknisk assistance

Før du kontakter Cepheids tekniske support, skal du indsamle følgende oplysninger:

- Produktnavn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Fejlmeddelelser (hvis nogen)
- Softwareversion og, hvis det er relevant, computerens servicemærkenummer

Teknisk support i USA

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

Teknisk support i Frankrig

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

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer findes på vores hjemmeside: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik
	Må ikke genanvendes
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Fabrikant
	Produktionsland
	Indeholder tilstrækkeligt til n tests
	Kontrol
	Udløbsdato
	CE-mærkning – europæisk overensstemmelse
	Temperaturbegrænsning
	Biologiske risici
	Advarsel
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør
	Oprindelsesland: Sverige
	Oprindelsesland: USA



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Revisionshistorik

Afsnit	Beskrivelse af ændring
Sammenfatning og forklaring	Fjernet UKCA-specifikt indhold.
Medfølgende materiale	Den animalske oprindelse af den proteinstabilisator, der bruges i produktet, er specificeret.
Analyse/reagens	Fjernet UKCA-specifikt indhold.
Kemiske farer	Fjernet UKCA-specifikt indhold.
Kvalitetskontrol	Slåfejl er rettet.
Fortolkning af resultater	Noten efter tabel 1 er rettet til at referere til analyser.
Klinisk ydeevne	Fjernet UKCA-specifikt indhold i teksten efter tabel 5. Opdaterede tabellerne 6, 7, 8, 9 og 10 for at tilpasse dem til den reviderede kliniske undersøgelsesrapport R082B.
Analytisk specificitet	Formatering i tabel 15 er rettet.
Cepheids hovedsædelokalitet	Fjernet adressen på det europæiske hovedsæde.
Teknisk assistance	Fjernet UKCA-specifikt indhold.
Symboltabel	Tilføjet symbolerne for oprindelsesland: Sverige og USA. Opdateret symbolerne i henhold til EN ISO 15223:1-2021.