

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Gebruiksaanwijzing



Verklaringen over handelsmerken, patenten en auteursrechten

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[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, geregistreerd in de VS en andere landen.

Alle andere handelsmerken zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. ER WORDEN GEEN ANDERE RECHTEN UITDRUKKELIJK, STILZWIJGEND OF DOOR UITSLUITING VERLEEND. BOVENDIEN WORDEN AAN DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN VOOR WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2014–2025 Cepheid.

Zie Paragraaf 26 Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van wijzigingen.

Xpert[®] HPV

Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.

1 Geregistreeerde handelsnaam

Xpert[®] HPV

2 Typische of gebruikelijke naam

Xpert HPV-test

3 Beoogd gebruik

De Xpert HPV-test is een kwalitatieve *in vitro* test voor de detectie van de E6/E7-regio van het virale DNA-genoom van hoog-risico humaan papillomavirus (HPV) in patiëntmonsters. De test voert multiplex-amplificatie uit van doel-DNA door real-time polymerasekettingreactie (PCR) van 14 hoog-risico HPV-typen in één enkele analyse. Xpert HPV identificeert specifiek de typen HPV 16 en HPV 18/45 in twee afzonderlijke detectiekanalen en rapporteert 11 andere hoogrisicotypen (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68) in een gepoold resultaat. Monsters zijn beperkt tot baarmoederhalscellen verzameld in PreservCyt[®]-oplossing (Hologic Corp.). Baarmoederhalsmonsters verzameld in PreservCyt-oplossing en voorbehandeld met ijsazijn (Glacial Acetic Acid, GAA) om overtollige rode bloedcellen te lyseren voor cytologisch onderzoek, zijn ook gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test.

Indicaties voor de Xpert HPV-test:

- De Xpert HPV-test kan met een Pap-monster worden gebruikt om de aan- of afwezigheid van hoog-risico HPV-typen te bepalen. Deze informatie, samen met de beoordeling door de arts van de medische voorgeschiedenis van de patiënt, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan worden gebruikt om de behandeling van de patiënt te sturen.
- De Xpert HPV-test kan met een Pap-monster worden gebruikt om de aan- of afwezigheid van HPV-genotypen 16 en 18/45 te beoordelen. Deze informatie, samen met de beoordeling door de arts van de medische voorgeschiedenis van de patiënt, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan worden gebruikt om de behandeling van de patiënt te sturen.

4 Samenvatting en uitleg

Aanhoudende infectie met hoog-risico HPV is de belangrijkste oorzaak van baarmoederhalskanker en is een voorloper van cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN). De aanwezigheid van HPV is wereldwijd betrokken bij meer dan 99% van de gevallen van baarmoederhalskanker.¹ HPV is een klein, niet-ontwikkeld, dubbelstrengs DNA-virus met een genoom van ongeveer 8000 nucleotiden. Er zijn meer dan 150 verschillende soorten HPV en ongeveer 40 soorten HPV die het menselijke anogenitale slijmvlies kunnen infecteren.² Slechts een deelverzameling van ongeveer 14 van deze typen wordt echter beschouwd als hoog-risico voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker en de voorloperlaesies daarvan. Recente bevindingen suggereren dat type-specifieke hoog-risico HPV-DNA-gebaseerde screeningstests en protocollen zich moeten richten op HPV-typen 16, 18 en 45.³ Wereldwijd werden HPV-typen 16, 18 en 45 aangetroffen in 75% van alle plaveiselcarcinomen en werd vastgesteld dat ze in verband worden gebracht met ongeveer 80% van alle invasieve baarmoederhalskankers.^{4,5}

Aantekening In deze publicatie betekent "HPV" of "HR HPV" "hoog-risico HPV", tenzij anders vermeld.

5 Principe van de procedure

De Xpert HPV-test is een geautomatiseerde test voor kwalitatieve detectie en differentiatie van HPV DNA. De test wordt uitgevoerd op Cepheid GeneXpert-instrumentsystemen.

De GeneXpert-instrumentsystemen automatiseren en integreren monsterverwerking, cellyse, zuivering en nucleïnezuuramplificatie en detectie van de doelsequenties in klinische monsters door middel van real-time PCR. De systemen bestaan uit een instrument, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van tests en het weergeven van de resultaten. De systemen vereisen het gebruik van GeneXpert-wegwerpcartridges voor eenmalig gebruik die de PCR-reagentia bevatten en waarin het PCR-proces plaatsvindt. Omdat de cartridges op zichzelf staan, wordt kruiscontaminatie tussen monsters tot een minimum beperkt. Raadpleeg de desbetreffende *Bedieningshandleiding voor het GeneXpert Dx-systeem* of de *Bedieningshandleiding voor het GeneXpert Infinity-systeem* voor een volledige beschrijving van de systemen.

De Xpert HPV-test omvat reagentia voor de detectie van hoogrisico-HPV. De Xpert HPV-test is ontworpen voor gebruik met cervicale monsters verzameld in PreservCyt met ofwel een bezemachtig hulpmiddel of een endocervicale borstel/spatel-combinatie. Cervicale monsters die zijn voorbehandeld met bepaalde ijsazijnzuur-methoden kunnen ook worden gebruikt. Cervicale monsters die verzameld zijn in PreservCyt-oplossing zijn gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test. Volg de instructies van de fabrikant voor het afnemen van cervicale monsters.

Een monsteraadequaateitscontrole (Sample Adequacy Control, SAC) en een probecheckcontrole (PCC) zijn eveneens inbegrepen bij de cartridge. SAC-reagentia detecteren de aanwezigheid van een enkele kopie menselijk gen en controleren of het monster voldoende aantallen menselijke cellen bevat om een kwalitatieve beoordeling van de HPV-status te geven. De PCC verifieert rehydratie van het reagens, vulling van de PCR-buis in de cartridge, integriteit van de probe en kleuringsstabiliteit.

Kanalen bevatten primers en probes voor het detecteren van specifieke genotypes of gepoolde resultaten als volgt: 'SAC; primair' voor de monsteraadequaateitscontrole, 'HPV 16; primair' voor HPV 16, 'HPV 18_45; primair' voor de gepoolde HPV 18/45 resultaten, 'P3; Primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 31, 33, 35, 52 of 58, 'P4; primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 51 of 59, en 'P5; primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 39, 56, 66 of 68. Zie Afbeelding 5 voor een voorbeeld van de assaylegenda.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Verstreckte materialen

De Xpert HPV-kit (GXHPV-CE-10) bevat voldoende reagentia om 10 kwaliteitscontrolematerialen en/of specimens te verwerken.

De kit bevat het volgende:

Xpert HPV-cartridges met geïntegreerde reactiebuisjes	10
• Bead 1 en 2 (gevroesdroogd) • Bufferreagens	1 van elk per cartridge 2,0 ml per cartridge
Transferpipetten (1 ml)	10
CD	1
• Assay-definitiebestand (ADF) • Instructies om ADF in GeneXpert-software te importeren • Gebruiksaanwijzing (bijsluiter)	

Aantekening Veiligheidsinformatiebladen (VIB) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com onder het tabblad **SUPPORT** (ondersteuning).

Aantekening De proteïnestabilisator afkomstig van runderen in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd van runderplasma verkregen in de Verenigde Staten. De dieren kregen geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten te eten; de dieren voldeden aan de ante- en postmortemtests. Tijdens de verwerking werd het materiaal niet gemengd met ander dierlijk materiaal.

6.2 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert HPV-cartridges en -reagentia bij 2–28 °C.
- Open een cartridge pas u klaar bent om deze te gebruiken. Gebruik cartridges binnen 30 minuten na open van het deksel van de cartridge.
- Gebruik geen reagentia of cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik geen cartridges die lekkage vertonen.

6.3 Benodigde maar niet verstrekte materialen

- Baarmoederhalsspecimens verzameld in PreservCyt met een bezemchtig apparaat of een endocervicale borstel/spatelcombinatie
- GeneXpert Dx System Of GeneXpert Infinity System (catalogusnummer afhankelijk van configuratie): GeneXpert-instrument, computer, barcodescanner, bedieningshandleiding.
 - GeneXpert Dx System: Softwareversie 4.3 of hoger.
 - GeneXpert Infinity-80 en Infinity-48: Software Xpertise versie 6.1 of hoger.
- Passende GeneXpert Instrument System bedieningshandleiding
- Printer (Als een printer nodig is, neem dan contact op met de technische ondersteuning van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.)

7 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

7.1 Algemeen

- Alleen voor *in vitro* diagnose.
- In klinische monsters kunnen pathogene micro-organismen, waaronder hepatitisvirussen en humaan immunodeficiëntievirus (HIV), kunnen aanwezig zijn. Behandel alle biologische monsters, inclusief gebruikte cartridges, alsof ze besmettelijke agentia kunnen overdragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters besmettelijk kunnen zijn, moeten alle biologische monsters behandeld worden volgens de standaard voorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de U.S. Centers for Disease Control and Prevention en het Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7}
- Volg de veiligheidsprocedures van uw organisatie voor het werken met chemicaliën en het hanteren van biologische monsters.
- Biologische specimens, transferapparaten en gebruikte cartridges moeten behandeld worden alsof ze infectieuze agentia kunnen overdragen waarvoor standaard voorzorgsmaatregelen nodig zijn. Volg de procedures voor milieufval van uw instelling voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval waarvoor specifieke nationale of regionale verwijderingsprocedures vereist zijn. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke richtlijnen geven voor de juiste verwijdering, moeten biologische specimens en gebruikte cartridges worden verwijderd volgens de richtlijnen voor het verwerken en verwijderen van medisch afval van de WHO [Wereldgezondheidsorganisatie].
- Goede laboratoriumpraktijken en het verwisselen van handschoenen tussen het hanteren van patiëntspecimens, worden aanbevolen om besmetting van specimens te voorkomen.

7.2 Afnemen, vervoeren en bewaren van specimen

- **Monstername**

Baarmoederhalsspecimens verzameld in PreservCyt-oplossing zijn gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test. Volg de instructies van de fabrikant voor het verzamelen van baarmoederhalsmonsters.

- **Specimentransport**

Baarmoederhalsspecimens die in PreservCyt-oplossing zijn verzameld, kunnen bij 2-30 °C worden vervoerd. Het vervoer van HPV-specimens moet voldoen aan de nationale, federale, regionale en lokale voorschriften voor het vervoer van etiologische agentia.⁸

- **Opslag van specimen**

Baarmoederhalsspecimens die in PreservCyt-oplossing zijn verzameld, kunnen tot zes maanden na de datum van afname bij 2-30 °C worden bewaard.

7.3 Assay/reagens

- Vervang Xpert HPV-reagentia niet door andere reagentia.
- Open het deksel van de Xpert HPV-cartridge niet voordat u klaar bent om een monster toe te voegen tijdens de test.
- Gebruik geen cartridge die is gevallen nadat deze uit de verpakking is gehaald.
- Schud de cartridge niet. Als u de cartridge schudt of laat vallen nadat u het deksel van de cartridge hebt geopend, kan dit leiden tot ongeldige resultaten.
- Plaats het label van de monster-ID niet op het deksel van de cartridge of op het barodelabel.
- Gebruik geen cartridge met een beschadigde reageerbuis.
- Elke Xpert HPV-cartridge voor eenmalig gebruik wordt gebruikt om één test te verwerken. Gebruik verwerkte cartridges niet opnieuw.
- Draag schone laboratoriumjassen en handschoenen. Wissel de handschoenen tussen het verwerken van elk monster.
- In het geval van verontreiniging van het werkgebied of de apparatuur met monsters of controles, reinigt u het verontreinigde gebied grondig met een 1:10 verdunning van huishoudelijk chloorbleekmiddel en vervolgens met een oplossing van 70% ethanol of 70% isopropanol. Veeg werkoppervlakken volledig droog voordat u verder gaat.

8 Chemische risico's^{9,10}

Ingrediënten worden niet als gevaarlijk beschouwd volgens de EU-richtlijnen voor de indeling en etikettering van stoffen of mengsels, of het Global Harmonization System voor de indeling en etikettering van stoffen of mengsels.

9 Procedure

Zorg er voor het starten van deze procedures voor dat het GeneXpert-instrument draait op de GeneXpert Dx-software versie 4.3 of hoger, of Xpertise software 6.1 of hoger.

Belangrijk Start de test binnen 30 minuten na openen van het cartridge-deksel.

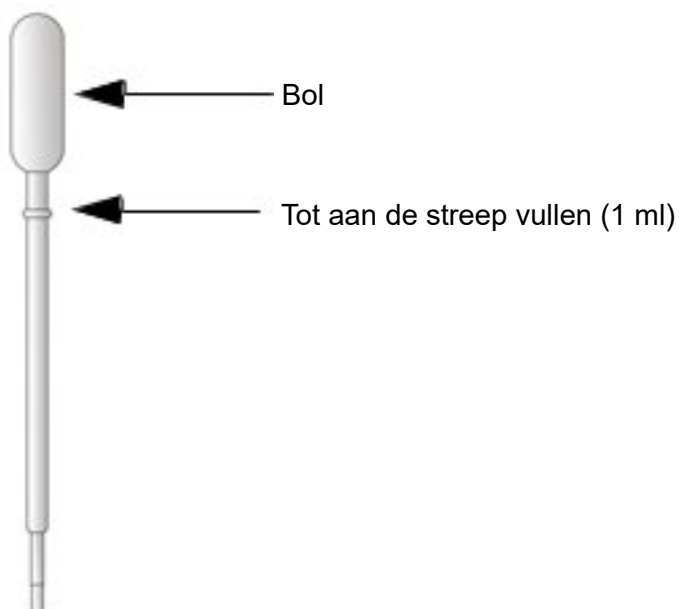
9.1 De cartridge voorbereiden

Het monster toevoegen aan de Xpert HPV-cartridge:

1. Verzamel de volgende items:
 - Xpert HPV-cartridge.
 - Transferpipet (meegeleverd). De lijn op de pipet geeft het vulvolume van 1 ml aan.
 - Op de juiste manier verzameld en gelabeld testmonster.
2. Inspecteer de testcartridge op beschadigingen. Gebruik het niet als het beschadigd is.
3. Open het deksel van de cartridge.
4. Meng het monster door de monsterflacon voorzichtig 8 tot 10 keer om te keren of door kort te vortexen met een vortexmixer op halve snelheid gedurende 5 seconden.

5. Maak de transferpipet los.
6. Open het deksel van de monsterflacon, druk de pipetbol samen, steek de pipet in de flacon en laat de bol los om de pipet tot de 1 ml-lijn te vullen. Zie Afbeelding 1. Zorg ervoor dat de pipet gevuld is, zonder luchtbelletjes.

Belangrijk Vermijd het toevoegen van overtollig slijm aan de cartridge.



Afbeelding 1. Transferpipet en vulmarkering

7. Spuit de inhoud van de pipet in de monsterkamer van de cartridge. Zie Afbeelding 2.



Afbeelding 2. Xpert HPV-cartridge (bovenaanzicht)

8. Sluit het deksel van de cartridge.

9.2 De test starten

Belangrijk Controleer voordat u de test start of de Xpert HPV Assay Definition Files (ADF) in de software zijn geïmporteerd. In deze rubriek staan de basisstappen voor het uitvoeren van de test. Raadpleeg voor gedetailleerde instructies de handleiding van het GeneXpert Dx System of van het GeneXpert Infinity System.

Aantekening De stappen die u volgt kunnen anders zijn als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft gewijzigd.

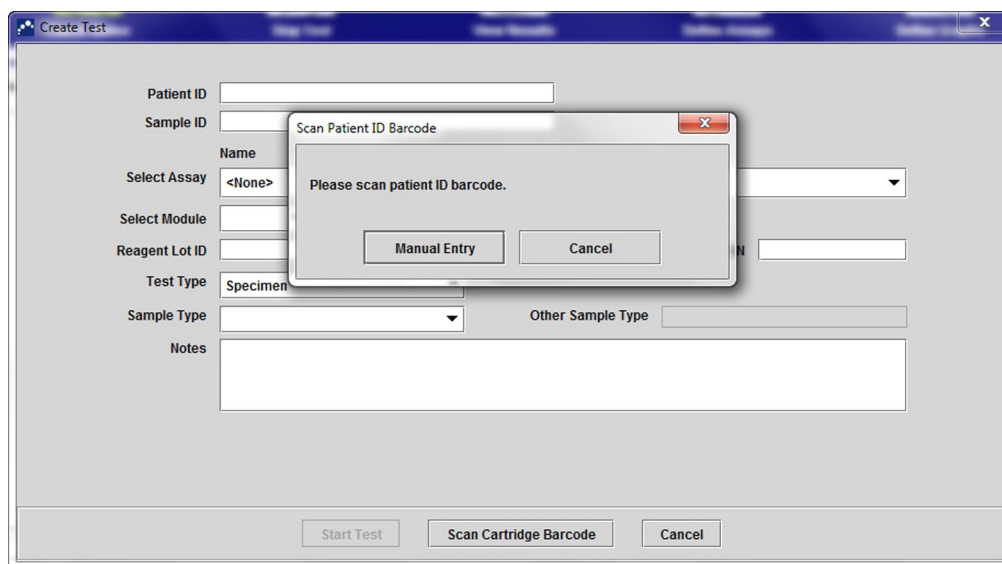
In dit gedeelte worden de standaardstappen voor het bedienen van het GeneXpert System beschreven. Zie voor gedetailleerde instructies de handleiding van het *GeneXpert Dx System* of van het *GeneXpert Infinity System*, afhankelijk van het gebruikte model.

1. Zet het GeneXpert Instrument System aan:

- Als u het GeneXpert Dx Instrument gebruikt, zet dan eerst het instrument aan en vervolgens de computer. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart of u moet dubbelklikken op het snelkoppelingspictogram van de GeneXpert Dx-software op het bureaublad van Windows®.
- of
- Als u het GeneXpert Infinity Instrument gebruikt, schakelt u het instrument in. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart of u moet dubbelklikken op het snelkoppelingspictogram van de Xpertise-software op het bureaublad van Windows.

2. Log in bij de software van het GeneXpert Instrument System met uw gebruikersnaam en wachtwoord.

3. Klik in het GeneXpert System-venster op **Create Test** (GeneXpert Dx) of klik op **Orders** en **Order Test** (Infinity). Het venster Create Test (Test aanmaken) wordt geopend. Zie Afbeelding 3.



Afbeelding 3. Venster GeneXpert Dx Create Test

4. Scan of voer de patiënt-ID in (optioneel). Als u de patiënt-ID invoert, zorg er dan voor dat de patiënt-ID juist is ingevoerd. De patiënt-ID wordt gekoppeld aan de testresultaten en wordt weergegeven in het venster View Results (Resultaten bekijken).
5. Scan of voer de monster-ID in. Als u de monster-ID typt, zorg er dan voor dat de monster-ID correct is getypt. De monster-ID wordt gekoppeld aan de testresultaten en wordt weergegeven in het venster View Results en in alle rapporten. Het dialoogvenster Scan Cartridge verschijnt.
6. Scan de barcode op de Xpert HPV-cartridge. Het venster Create Test (Test aanmaken) wordt geopend. Met behulp van de barcodegegevens vult de software automatisch voor de volgende velden in: Selecteer Assay, ID reagenspartij, SN cartridge en vervaldatum.

Aantekening Als de barcode op de Xpert HPV-cartridge niet wordt gescand, herhaal dan de test met een nieuwe cartridge volgens de procedure in Paragraaf 14. Hertestprocedure.

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

Afbeelding 4. Venster GeneXpert Dx Test maken met keuzemenu Assay selecteren

7. Selecteer in het vervolgkeuzemenu **Assay selecteren** (zie Afbeelding 4), het juiste Assay Definition File (ADF) voor de bestelde HPV-test.

De Xpert HPV-test kan zo worden geconfigureerd dat standaard een van de drie ADF's wordt gebruikt, naar keuze van het laboratorium. Clinicusverzoeken voor reflexgenotypering van HPV 16 of HPV 18/45 kunnen worden besteld onder de HPV-genotypespecifieke test of, indien geïndiceerd, als onderdeel van een volledige hoogrisico- en genotypetest.

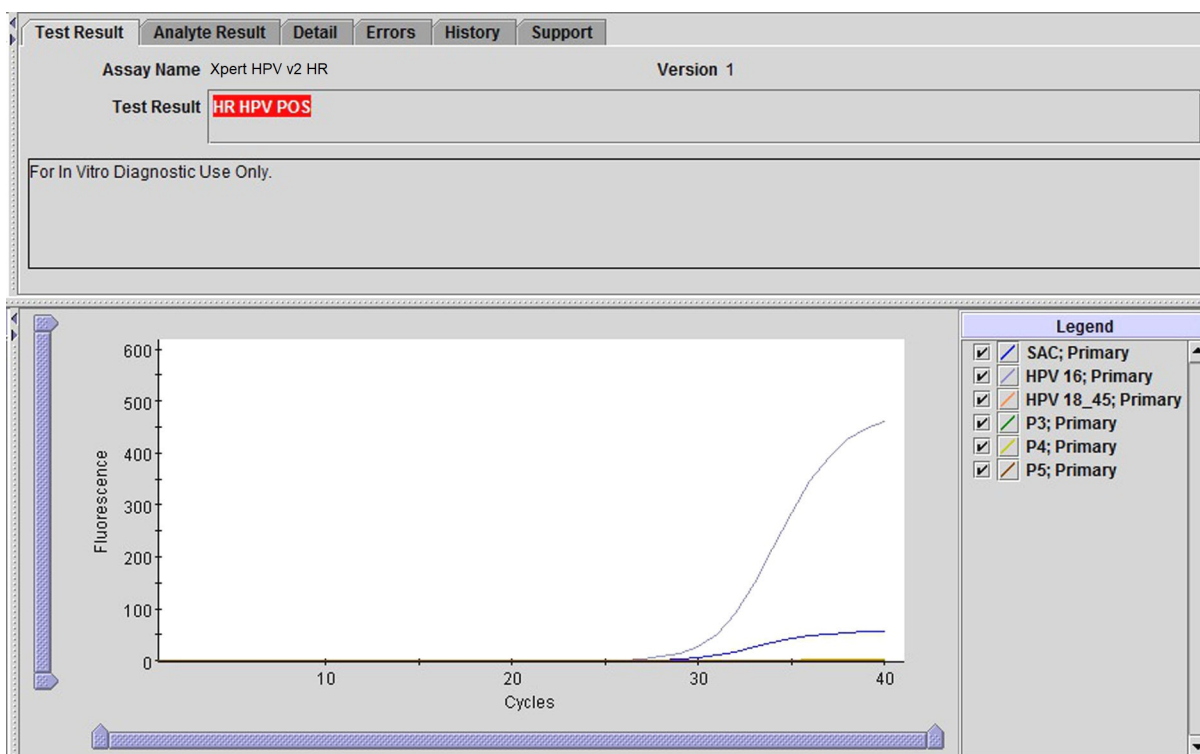
- Alleen HPV-test voor hoog risico: Selecteer **Xpert HPV HR** om een positief of negatief totaalresultaat te rapporteren voor de aanwezigheid van een van de 14 gedetecteerde hoog-risico HPV-typen. Een voorbeeld wordt getoond in Afbeelding 5.
- HPV 16, 18/45 genotyperingstest: Selecteer **Xpert HPV 16_18-45** om een positief of negatief resultaat te rapporteren voor:
 - HPV 16, en voor
 - HPV 18- of HPV 45-genotype.

Specifieke resultaten van alle andere HPV-typen worden niet verzameld of weergegeven. Een voorbeeld wordt getoond in Afbeelding 6.

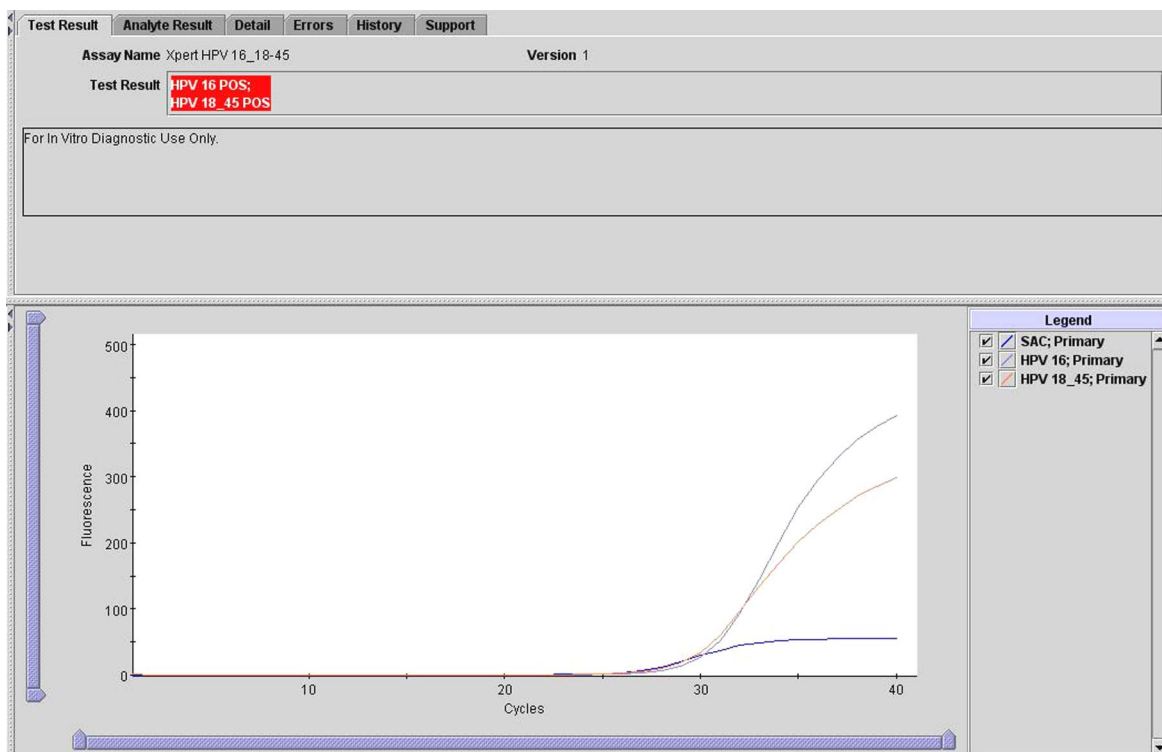
- Een gecombineerde HPV hoog risico- en HPV-genotypetest: Selecteer **Xpert HPV HR_16_18-45** rapporteert een positief of negatief resultaat voor HPV 16, voor HPV 18/45 en voor de aanwezigheid van een van de resterende 11 andere hoogrisicotypen als 'Overig HR HPV'. Een voorbeeld wordt getoond in Afbeelding 7.

Aantekening

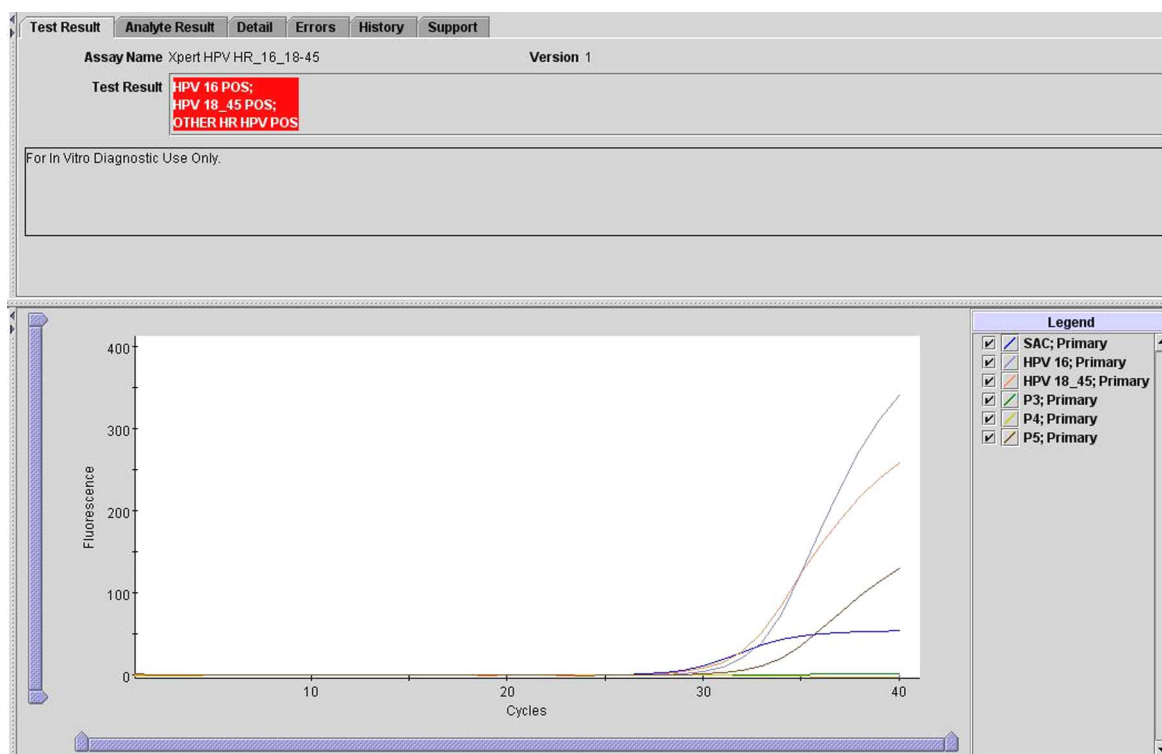
Alleen het testresultaat voor de in deze stap geselecteerde test wordt verzameld zodra de test is gestart. Niet verzamelde gegevens kunnen niet worden opgehaald.



Afbeelding 5. HPV HR positief



Afbeelding 6. HPV 16_18-45 positief



Afbeelding 7. HPV HR_16_18-45 positief

8. Klik op **Test starten** (GeneXpert Dx) of **Verzenden** (Infinity). Voer uw wachtwoord in als daarom wordt gevraagd.
 9. Plaats voor het GeneXpert Infinity System de cartridge op de transportband. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalcontainer geplaatst.
- of

Voor het GeneXpert Dx Instrument:

- a. Open de deur van de instrumentmodule met het knipperende groene lampje en laad de cartridge.
- b. Sluit de deur. De test start en het groene lampje stopt met knipperen. Als de test klaar is, gaat het lampje uit.
- c. Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt voordat u de moduledeur opent en verwijder vervolgens de cartridge.
- d. Gooi de gebruikte cartridges weg in de daarvoor bestemde containers voor specimenafval volgens de standaardprocedures van uw instelling.

Aantekening De tijd tot het resultaat wordt bereikt is ongeveer 60 minuten.

10 Resultaten weergeven en afdrucken

Uitgebreide instructies voor het weergeven en afdrucken van resultaten vindt u in de *bedieningshandleiding GeneXpert Dx-systeem* of de *bedieningshandleiding GeneXpert Infinity-systeem*.

11 Kwaliteitscontrole

Elke test bevat een probecontrole (PCC) en een monstergeschiktheidscontrole (SAC).

- **Probecheckcontrole (PCC):** Voor de start van de PCR-reactie, meet het GeneXpert instrument het fluorescentiesignaal van de probes om de rehydratie van de beads, het vullen van de reageerbuis, de integriteit van de probes en de kleurstofstabiliteit te controleren. De PCC is geslaagd als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.
- **Monstergeschiktheidscontrole (SAC):** De SAC detecteert de aanwezigheid van een enkelvoudig menselijk gen in één kopie per cel en controleert of het monster menselijk DNA bevat.
- **Externe controles:** Externe controles kunnen worden gebruikt in overeenstemming met de vereisten van lokale, staats- en federale accrediterende organisaties, voor zover van toepassing.

12 Interpretatie van resultaten

De resultaten worden door het GeneXpert Instrument System geïnterpreteerd aan de hand van gemeten fluorescentiesignalen en ingebouwde berekeningsalgoritmen en worden weergegeven op het tabblad Test Result (Testresultaat) van het venster View Results (Resultaten weergeven). De Xpert HPV-test levert testresultaten op voor HPV-doelwitten, volgens de resultaten en interpretaties weergegeven in Tabel 1.

Aantekening Alleen de testresultaten voor de geselecteerde test worden verzameld zodra de test is gestart.

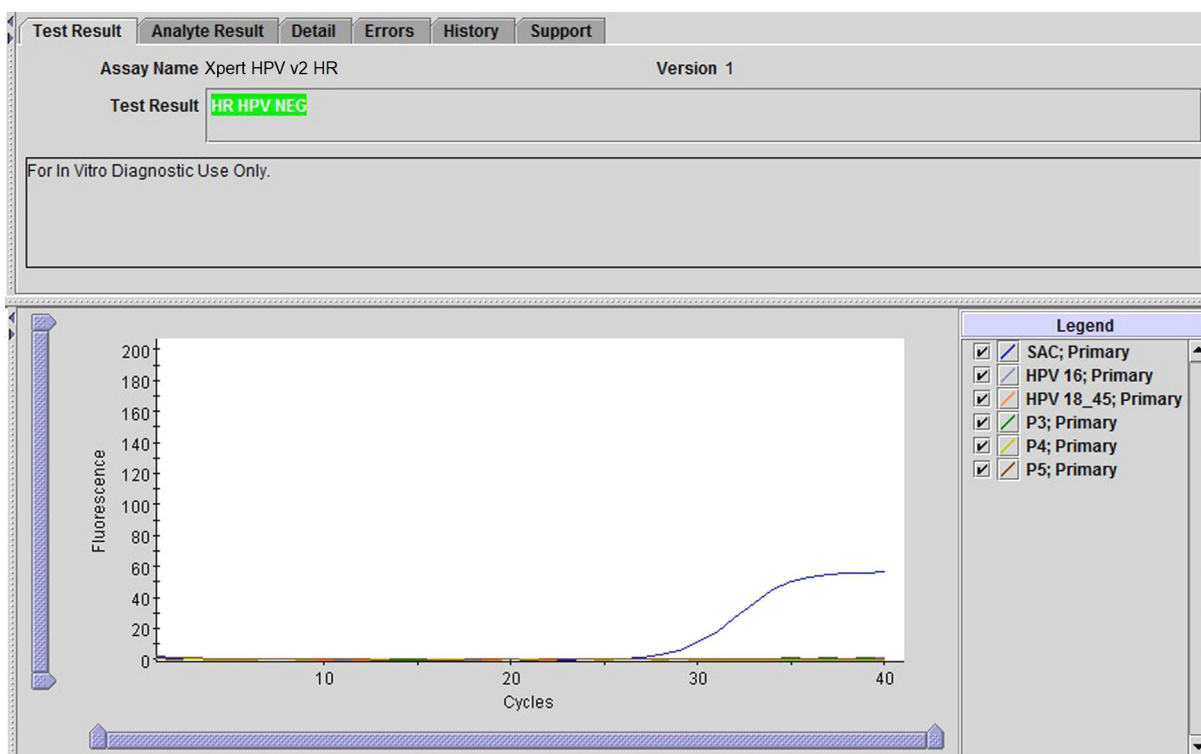
Tabel 1. Xpert HPV-resultaten en interpretaties

Resultaat	Interpretatie
HR HPV POS Zie Afbeelding 9.	Hoog-risico HPV DNA is gedetecteerd als positief. • Het beoogde hoog-risico HPV DNA heeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. • SAC: Niet van toepassing. De SAC wordt genegeerd omdat HPV-doelamplificatie deze controle kan hinderen. • PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 16 POS Zie Afbeelding 11, Afbeelding 13 en Afbeelding 16.	HPV 16 DNA is gedetecteerd als positief. • Het gerichte HPV 16 DNA heeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. • SAC: Niet van toepassing. De SAC wordt genegeerd omdat HPV-doelamplificatie deze controle kan hinderen. • PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 18_45 POS Zie Afbeelding 14 en Afbeelding 16.	HPV 18_45 DNA is gedetecteerd als positief. • Het beoogde HPV 18/45 DNA heeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. • SAC: Niet van toepassing. De SAC wordt genegeerd omdat HPV-doelamplificatie deze controle kan hinderen. • PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
OTHER HR HPV POS Zie Afbeelding 15 en Afbeelding 16.	Andere hoog-risico HPV DNA wordt als positief gedetecteerd. • Het beoogde ander hoog-risico HPV DNA heeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. • SAC: Niet van toepassing. De SAC wordt genegeerd omdat andere hoog-risico HPV-doelamplificatie deze controle kan hinderen. • PCC: PASS; alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.

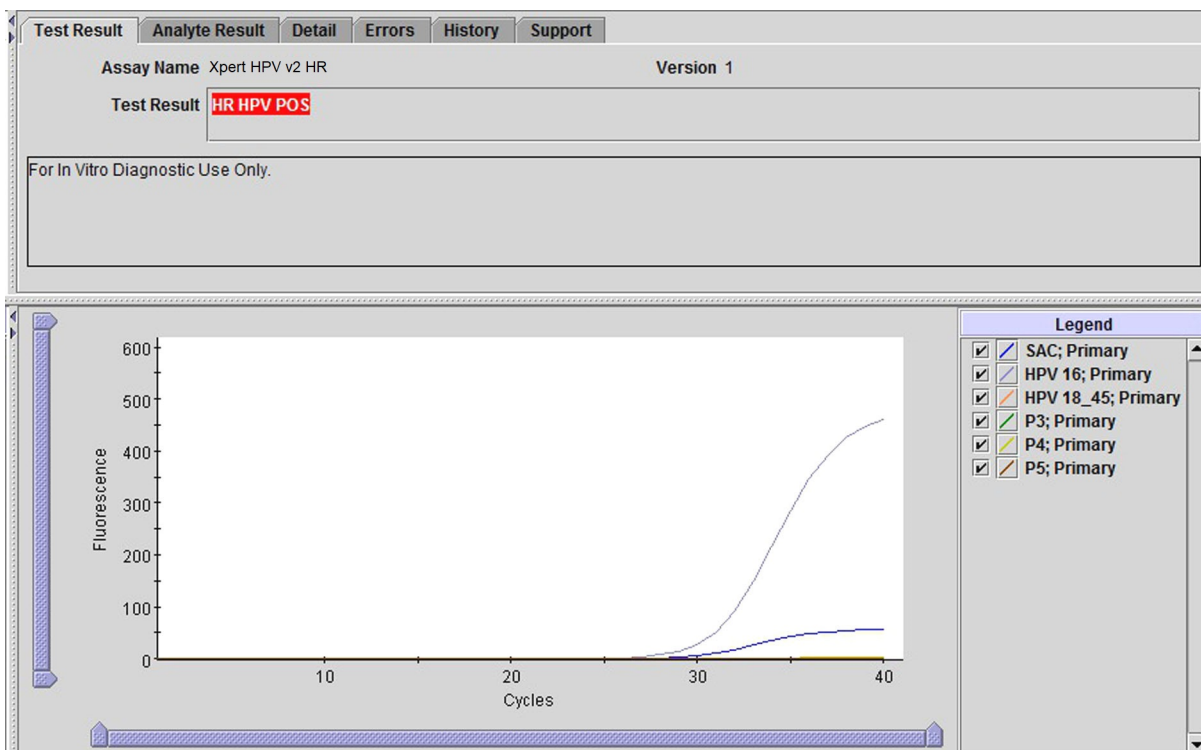
Resultaat	Interpretatie
HR HPV NEG Zie Afbeelding 8.	Hoog-risico HPV DNA is lager dan het detectieniveau. - Het beoogde hoog-risico HPV-DNA heeft een Ct die niet binnen het geldige bereik ligt en/of een fluorescentie-eindpunt dat onder de drempelwaarde ligt. - SAC: PASS (GESLAAGD); PCR-amplificatie van het SAC-doel geeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. - PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 16 NEG Zie Afbeelding 10, Afbeelding 12, Afbeelding 14 en Afbeelding 15.	HPV 16 DNA is lager dan het detectieniveau. - Het beoogde HPV 16 DNA heeft een Ct die niet binnen het geldige bereik ligt en/of een fluorescentie-eindpunt dat onder de drempelwaarde ligt. - SAC: PASS (GESLAAGD); PCR-amplificatie van het SAC-doel geeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. - PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 18_45 NEG Zie Afbeelding 10, Afbeelding 11, Afbeelding 12, Afbeelding 13 en Afbeelding 15.	HPV 18-45 DNA is onder het detectieniveau. - Het beoogde HPV 18/45 DNA heeft een Ct die niet binnen het geldige bereik ligt en/of een fluorescentie-eindpunt dat onder de drempelwaarde ligt. - SAC: PASS (GESLAAGD); PCR-amplificatie van het SAC-doel geeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. - PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
OTHER HR HPV NEG Zie Afbeelding 12, Afbeelding 13 en Afbeelding 14.	Ander hoog-risico HPV DNA is onder het detectieniveau. - Het beoogde andere hoog-risico HPV-DNA heeft een Ct die niet binnen het geldige bereik ligt en/of een fluorescentie-eindpunt dat onder de drempelwaarde ligt. - SAC: PASS (GESLAAGD); PCR-amplificatie van het SAC-doel geeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelwaarde. - PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
INVALID (ONGELDIG) Zie Afbeelding 17.	Aan- of afwezigheid van HPV-doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. - SAC: FAIL (NIET GESLAAGD); SAC Ct is niet binnen het geldige bereik en/of een fluorescentie-eindpunt onder de drempelwaarde. - PCC: PASS (GESLAAGD); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
ERROR (FOUT)	Aan- of afwezigheid van HPV-doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. - SAC: NO RESULT (GEEN RESULTAAT) - PCC: FAIL* (NIET GESLAAGD); alle of een van de probecontroleresultaten zijn mislukt. * Als de probecontrole geslaagd is, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale drukgrens het aanvaardbare bereik overschrijdt of door een defect systeemonderdeel.
NO RESULT (GEEN RESULTAAT)	Aan- of afwezigheid van HPV-doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. NO RESULT geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. De bediener heeft bijvoorbeeld een lopende test gestopt of er heeft zich een stroomstoring voorgedaan. - HPV: NO RESULT (GEEN RESULTAAT) - SAC: NO RESULT (GEEN RESULTAAT) - PCC: N.v.t. (Niet van toepassing)

Aantekening

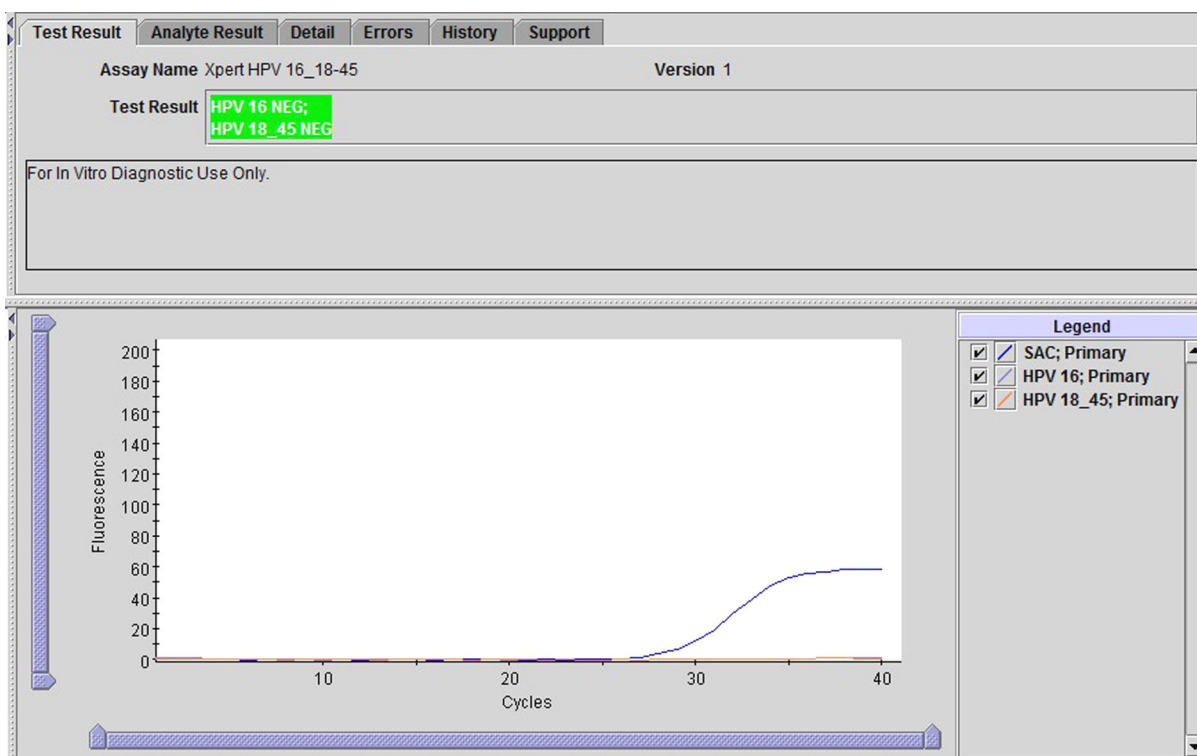
De schermen in dit gedeelte geven voorbeelden van het gebruik van de drie assays. Afbeelding 8 en Afbeelding 9 gebruik Xpert HPV HR, Afbeelding 10 en Afbeelding 11 gebruik Xpert HPV 16_18-45, en Afbeelding 12 tot en met Afbeelding 14 gebruik Xpert HPV HR_16_18-45 uit het vervolgkeuzemenu. (Zie Paragraaf 9.2. De test starten en het vervolgkeuzemenu geïllustreerd in Afbeelding 4).



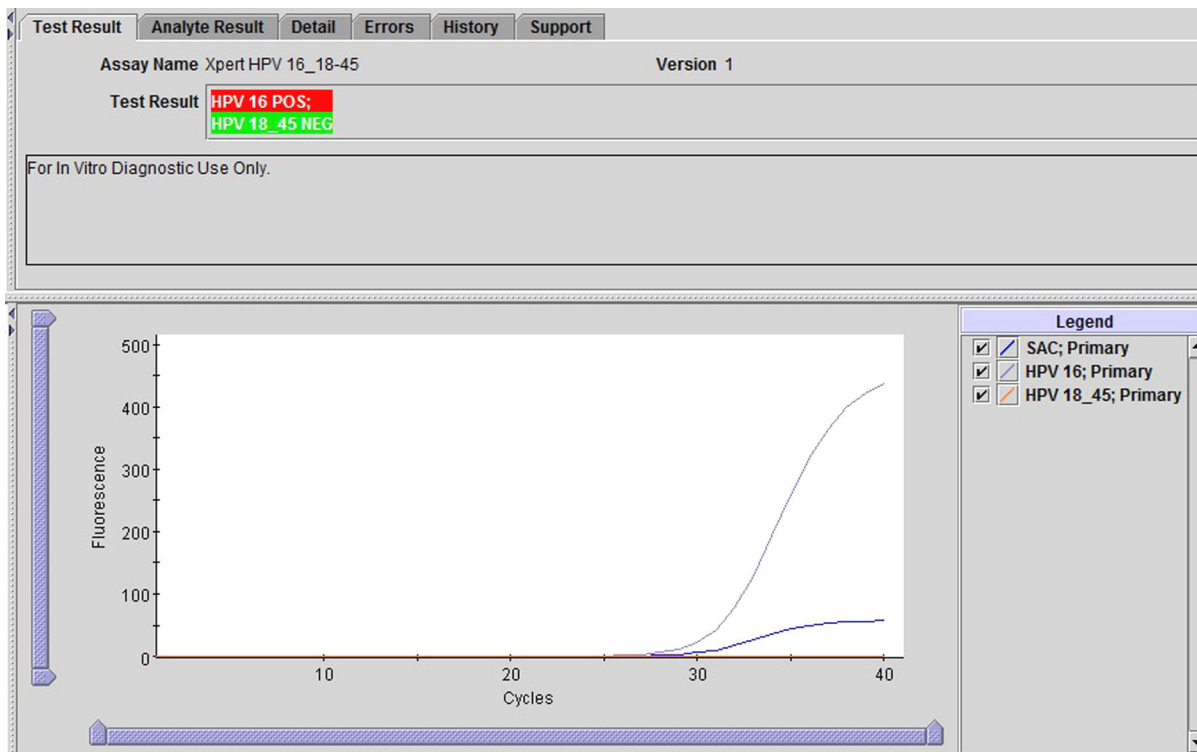
Afbeelding 8. Hoog-risico HPV Negatief (resultaat met Xpert HPV HR)



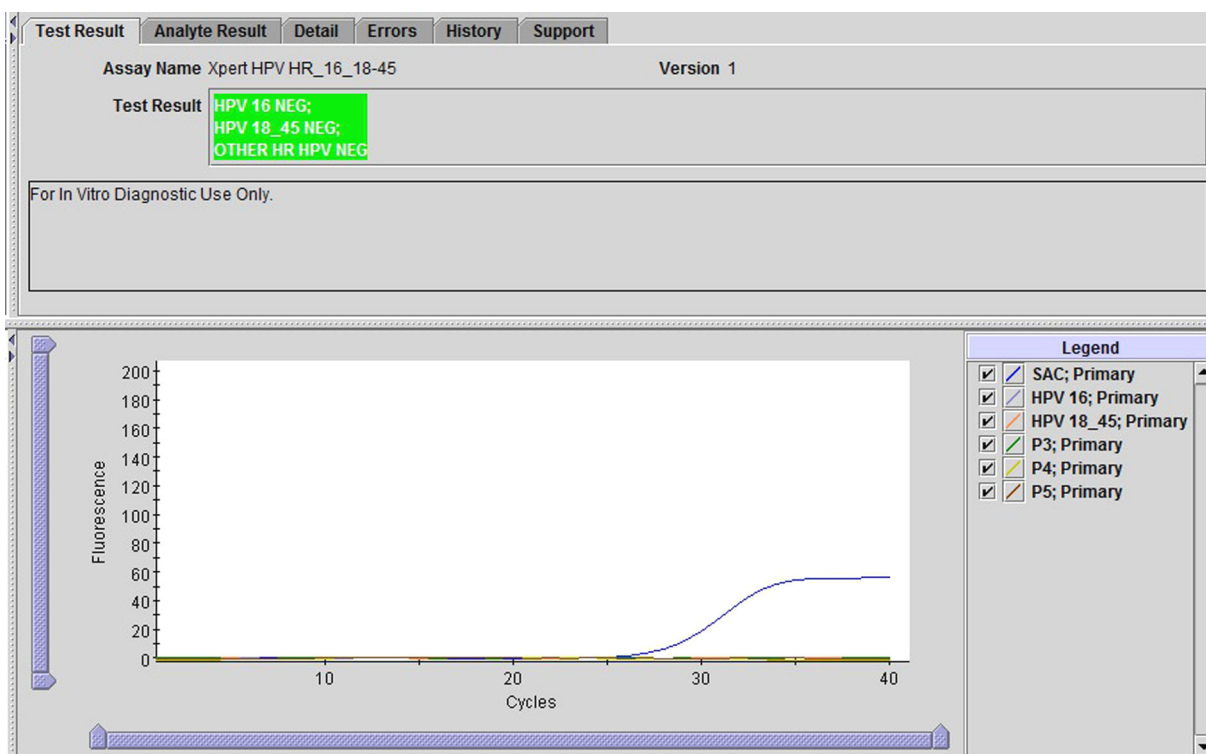
Afbeelding 9. Hoog-risico HPV Positief (resultaat met Xpert HPV HR)



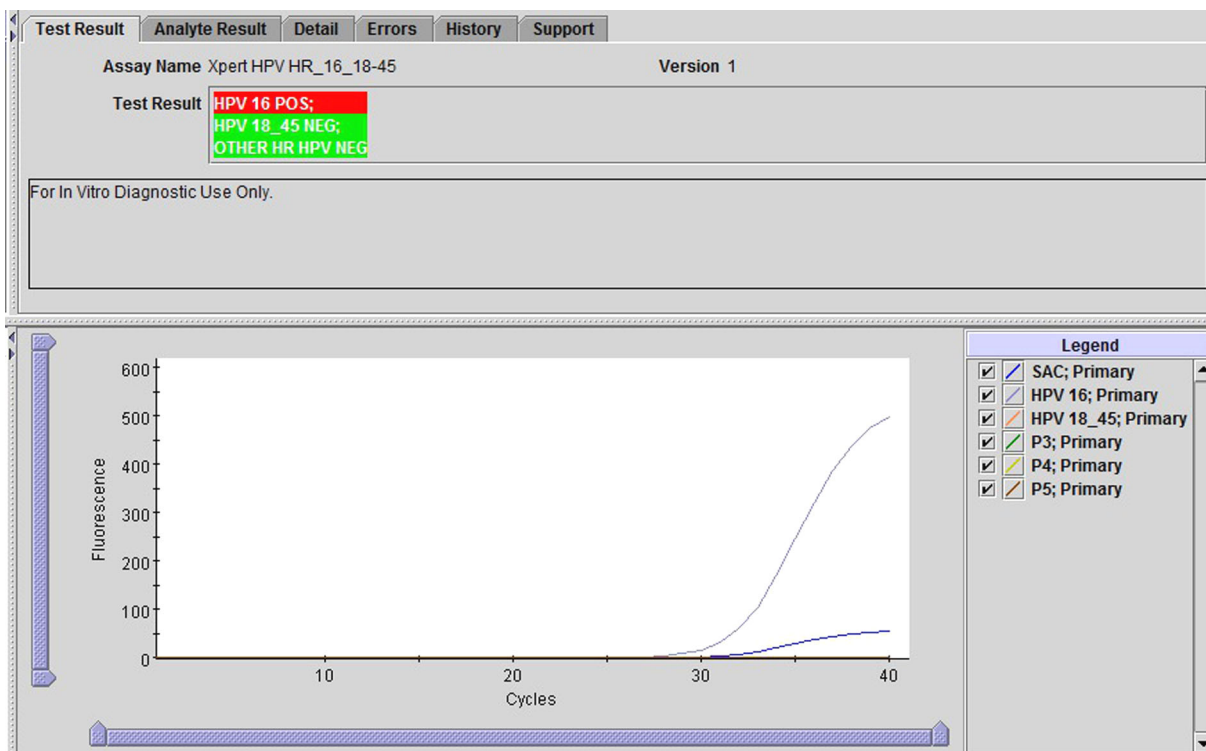
Afbeelding 10. HPV 16 Negatief; HPV 18-45 Negatief (uitslag met Xpert HPV 16_18-45)



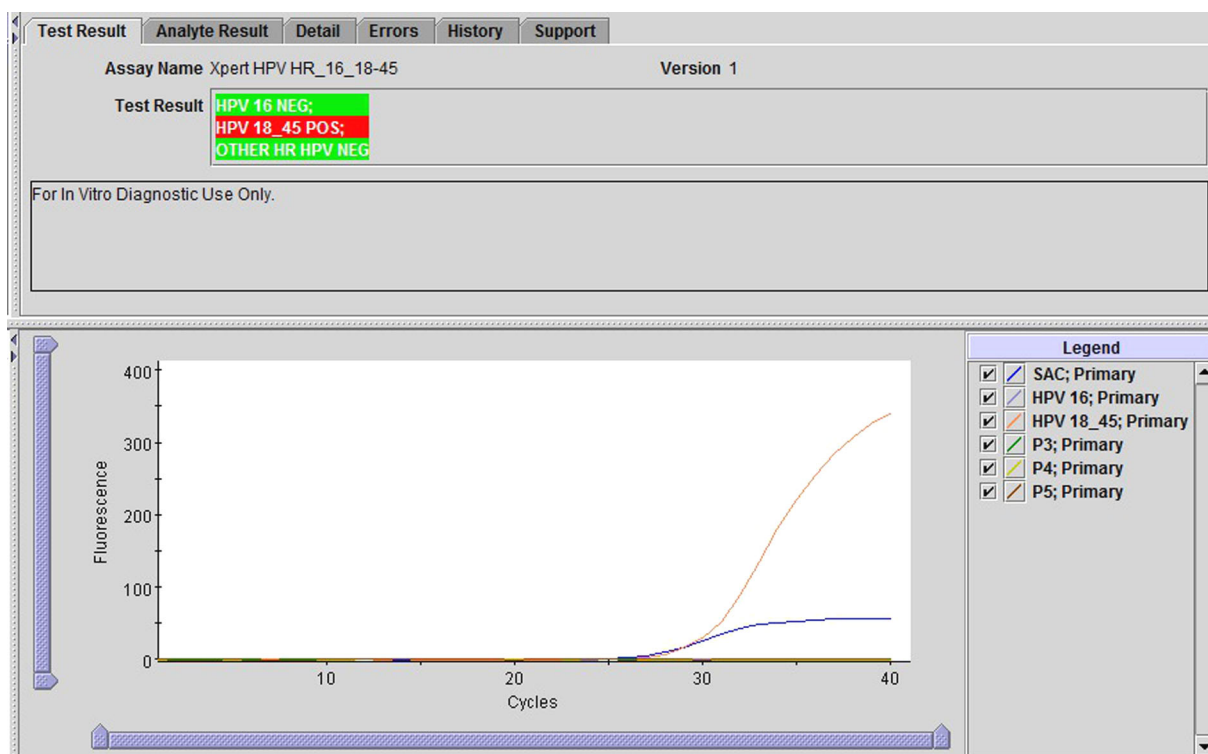
Afbeelding 11. HPV 16 Positief; HPV 18-45 Negatief (uitslag met Xpert HPV 16_18-45)



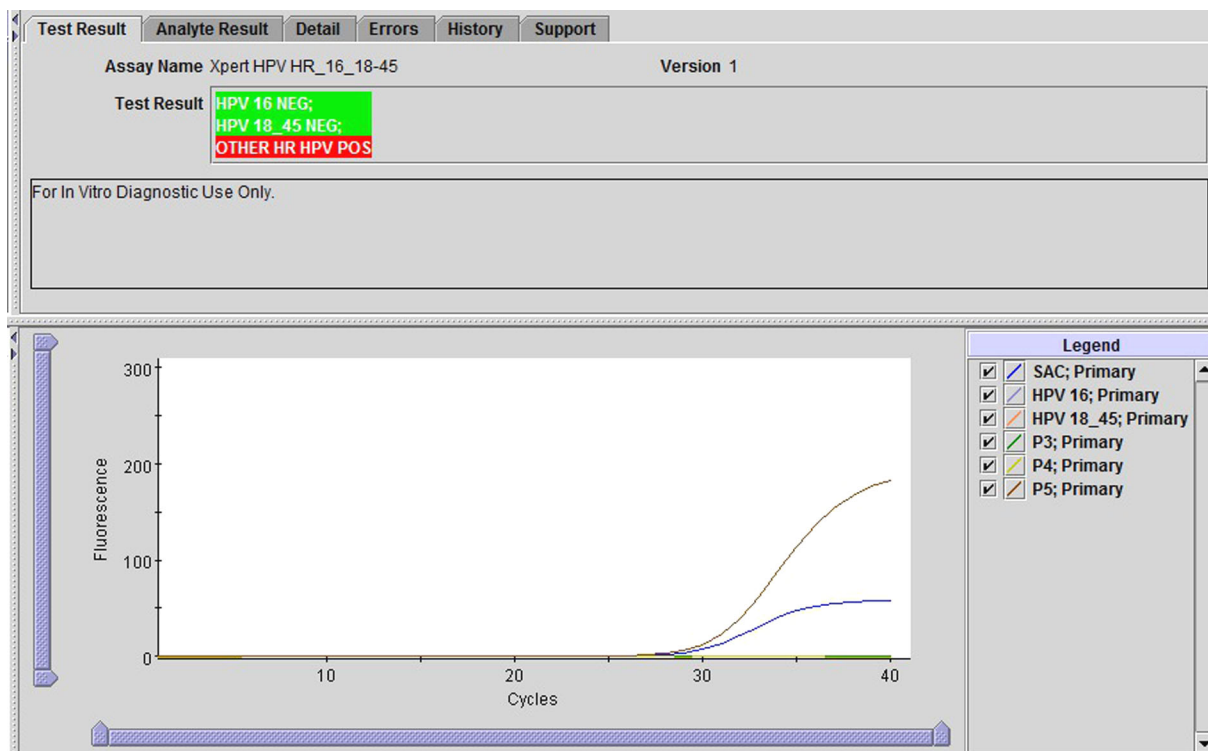
Afbeelding 12. HPV 16 Negatief; HPV 18-45 Negatief; Andere hoog-risico HPV Negatief (resultaat met Xpert HPV HR_16_18-45)



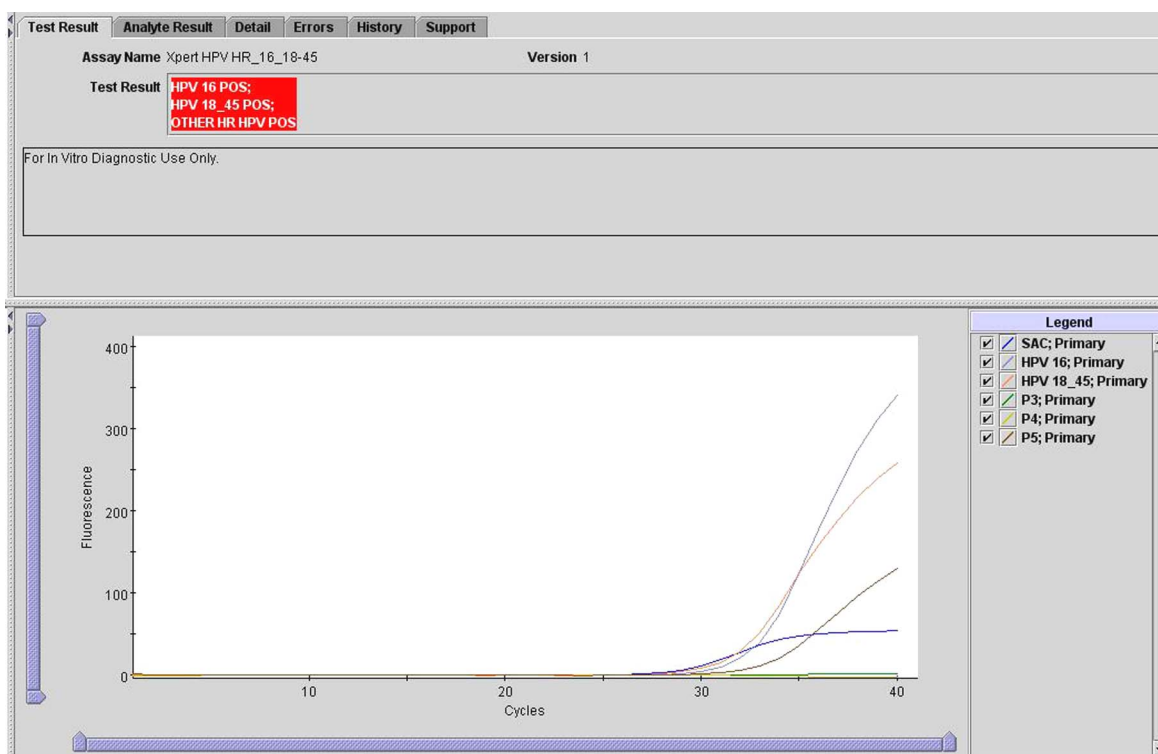
Afbeelding 13. HPV 16 positief; HPV 18-45 negatief; overige hoog-risico HPV negatief (resultaat met Xpert HPV HR_16_18-45)



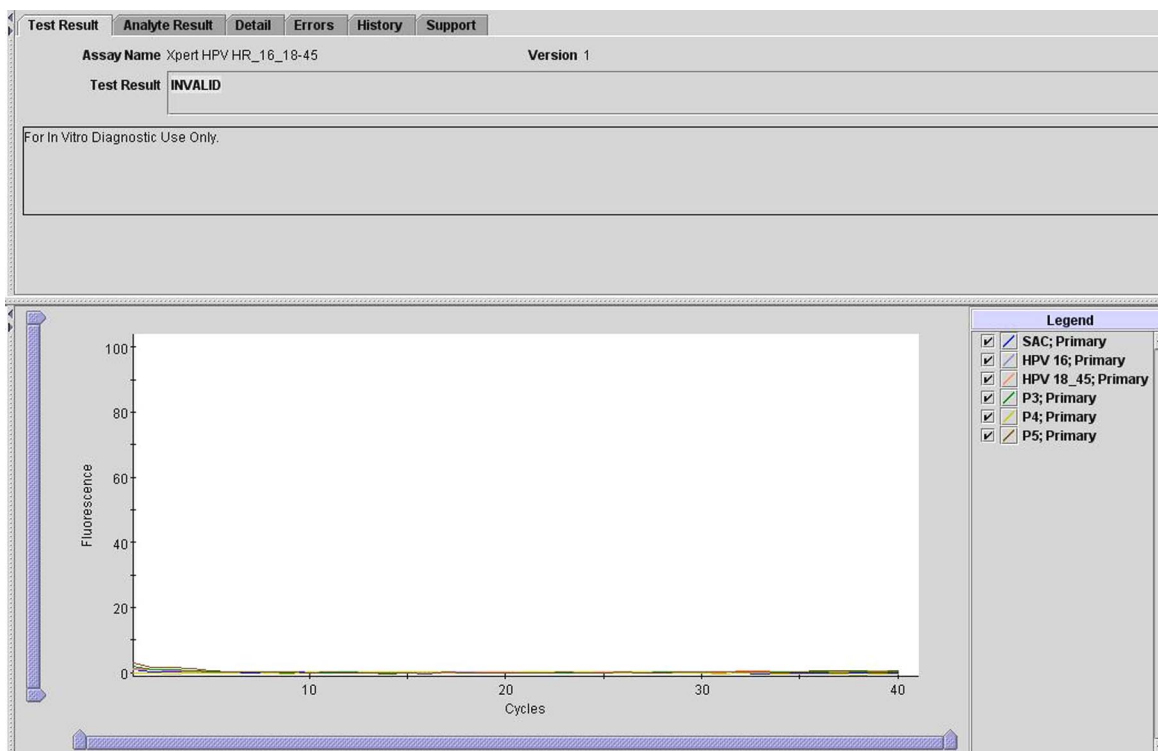
Afbeelding 14. HPV 16 negatief; HPV 18-45 positief; overige
hoog-risico HPV negatief (uitslag met Xpert HPV HR_16_18-45)



Afbeelding 15. HPV 16 negatief; HPV 18-45 negatief; overige
hoog-risico HPV positief (uitslag met Xpert HPV HR_16_18-45)



Afbeelding 16. HPV 16 positief, HPV 18-45 positief; overige hoog-risico HPV positief (uitslag met Xpert HPV HR_16_18-45)



Afbeelding 17. HPV HR_16_18-45 ongeldig (resultaat met Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Redenen om de test te herhalen

Als een van de volgende testresultaten optreedt, herhaal dan de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure.

- Een **INVALID (ONGELDIG)** resultaat geeft aan dat de SAC mislukt is, dat het monster niet goed verwerkt is, dat de PCR geremd is of dat het monster ontoereikend was.
- Een **ERROR (FOUT)** resultaat geeft aan dat de test is afgebroken, mogelijk doordat het reageerbuisje niet goed gevuld is, er een probleem met de integriteit van de reagenssonde is gedetecteerd, de druklimieten zijn overschreden, een sondecontrole is mislukt, of er een fout bij het positioneren van de klep is gedetecteerd.
- Een **NO RESULT (GEEN RESULTAAT)** geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. De bediener heeft bijvoorbeeld een lopende test gestopt of er heeft zich een stroomstoring voorgedaan.

14 Hertestprocedure

- Herhaal de test met een nieuwe cartridge (hergebruik de cartridge niet). Zie Paragraaf 9. Procedure.
- Haal het overgebleven monster.
- Als het resterende monstervolume ontoereikend is of ook de hertest resulteert in **ONGELDIG (INVALID)**, **FOUT (ERROR)** of **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)**, neemt u een nieuw monster af en herhaalt u de test met een nieuwe cartridge.

15 Beperkingen

- Omdat detectie van HPV afhangt van het aanwezige DNA in het monster zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van ordentelijke monsterafname, -hantering en -opslag.
- De Xpert HPV-test is alleen gevalideerd met cervicale monsters verzameld in een PreservCyt-oplossing met ofwel een bezemachtig hulpmiddel of een endocervicale borstel/spatel-combinatie.
- Foutieve testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste verzameling, hantering of opslag van monsters, verwisseling van monsters, of doordat het aantal DNA-kopieën van het HPV in het monster onder de aantoonbaarheidsgrens van de test ligt.
- De prestaties van de Xpert HPV-test zijn gevalideerd uitsluitend met gebruik van de procedures vermeld in de bijsluiters in de verpakking. Modificatie van deze testprocedures kunnen de testprestaties beïnvloeden.
- Assayinterferentie kan worden waargenomen in de aanwezigheid van: volbloed ($\geq 0,25\%$ volume per volume), perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ cellen/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ cellen/ml), Vagisil anti-jeukcrème ($\geq 0,25\%$ gewicht per volume) en Vagi Gard vochtinbrengend gel ($\geq 0,5\%$ gewicht per volume).
- De aanwezigheid van dikke vaginale crèmes ($> 0,25\%$ gewicht per volume) in het testmonster kan leiden tot onderbreking wegens druk.
- De effecten van andere potentiële variabelen, zoals vaginale afscheiding, gebruik van tampons, spoelingen en monsterafnamevariabelen zijn niet vastgesteld.
- De Xpert HPV-test levert kwalitatieve resultaten. Er kan geen correlatie worden geconstateerd tussen de grootte van de Ct-waarde en het aantal cellen in een geïnfecteerd monster.
- De Xpert HPV-testprestatie is niet beoordeeld voor patiënten onder de 18 jaar.
- Xpert HPV-testprestatie is niet geëvalueerd voor vrouwen met een medische voorgeschiedenis van hysterectomie.
- De Xpert HPV-test is niet gevalideerd voor gebruik met vaginale afstrijkjes, verzameld door een arts of patiënt.
- De Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor patiënten die momentaan worden behandeld met antimicrobiële middelen voor infecties als chlamydia en gonorroe.
- De verkregen resultaten van de Xpert HPV-test moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met andere laboratoriumuitslagen en klinische gegevens waarover de arts beschikt.
- De prestatie van de Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor tegen HPV gevaccineerde individuen.
- De Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor gevallen van verdenking op seksueel misbruik.
- De prevalentie van HPV-infectie in een populatie kan de prestatie beïnvloeden.
- Monsters met minder dan 1 ml PreservCyt-oplossing worden als inadequaats voor de Xpert HPV-test beschouwd.
- Xpert HPV-testprestatie is niet geëvalueerd voor cervicale monsters die voorbehandeld zijn voor cytologiebeoordeling met andere dan ThinPrep 2000-processoren.
- Een negatief Xpert HPV-testresultaat sluit de mogelijkheid van cytologische anomalieën en toekomstige of onderliggende CIN2, CIN3 en kanker niet uit.
- The Xpert HPV-test detecteert E6/E7 viraal DNA van de hoogrisico-HPV-types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68. Deze test detecteert geen E6/E7 DNA van laagrisico HPV-types (zoals 6, 11, 42, 43, 44),

aangezien er geen klinisch nut is van de beoordeling van aanwezigheid van laagrisico HPV-types in de context van baarmoederhalskankerscreening.

- Detectie van hoogrisico-HPV DNA hangt af van het aantal kopieën in het monster, en kan worden beïnvloed door monsterafnamemethodes, patiëntfactoren, stadium van infectie en de aanwezigheid van storende stoffen.
- Het gebruik van dit product moet worden beperkt tot personeel dat geschoold is in het gebruik van de Xpert HPV-test.
- Fout-positieve en fout-negatieve resultaten kunnen optreden bij deze test.
- Mutaties of polymorfismen in de primer- of probe-bindingsgebieden kunnen gevolgen hebben voor de detectie van de bedoelde HPV-types en tot foutnegatieve resultaten leiden.

16 Klinische prestaties

Klinische prestatiekenmerken van de Xpert HPV-test werden beoordeeld in een prospectief, multicenteronderzoek in twee fasen [zeven locaties in de VS] waaraan vrouwen van alle leeftijden deelnamen die werden doorverwezen voor colposcopisch onderzoek op basis van een of meer eerdere afwijkende uitslagen van een Pap-test, een afwijkende uitslag van een Pap-test in combinatie met een positieve uitslag van een hoog-risico HPV-test, of een andere klinische verdenking op baarmoederhalskanker. Bij elke proefpersoon werden ten tijde van de colposcopie twee ThinPrep-monsters (monster A en monster B) afgenomen ter ondersteuning van de cytologische beoordeling en vergelijkende tests met de Xpert HPV-test en twee door de FDA goedgekeurde hoog-risico HPV-tests. Analyses met deze vergelijkingsmethoden werden uitgevoerd volgens de respectievelijke US-IVD bijsluiters. Monster A werd verwerkt voor cytologisch onderzoek, gevolgd door analyse met de Xpert HPV-test. Monster B was voorbehouden voor HPV-analyse met de vergelijkende HPV-tests en de Xpert HPV-test. Beide monsters werden verzameld met een endocervicale borstel/spatelcombinatie volgens de bijsluiter van de ThinPrep. Van elke proefpersoon werden minimaal twee cervicale punchbiopten genomen, evenals een ECC voor ontoereikende colposcopieën waarbij de squamocolumnaire junctie slecht zichtbaar was. Pathologisch onderzoek van de monsters verkregen uit biopsie en endocervicale curettage (ECC) werd eerst lokaal uitgevoerd voor standaardzorg/patiëntmanagement en vervolgens retrospectief, op geblindeerde wijze, door een panel van drie deskundige pathologen om een consensus te bereiken over de definitieve status van de baarmoederhalsziekte. Fase I van de werving omvatte 144 proefpersonen (leeftijdsbereik: 20-70 jaar) met 31 gevallen $\geq$ CIN2. De gegevens van Fase I werden gebruikt om een reeks klinische cutoffs voor de test in te schatten met betrekking tot $\geq$ CIN2- en $\geq$ CIN3-ziekte-eindpunten met behulp van een ROC-benadering (Receiver Operating Characteristic). Fase II van de werving omvatte 564 proefpersonen (leeftijdsbereik: 18-75 jaar) met 111 gevallen $\geq$ CIN2. De gegevens van Fase II werden gebruikt om de klinische cutoffs met betrekking tot $\geq$ CIN2- en $\geq$ CIN3-ziekte-eindpunten te verfijnen met behulp van een ROC-benadering. Retrospectief werd een homogeniteitsanalyse uitgevoerd om de poolbaarheid van de resultaten van Fase I en Fase II te bevestigen. De resultaten zijn poolbaar over meerdere populatie- en monsterparameters.

De klinische gevoeligheid en specificiteit van de Xpert HPV-test, vergelijkingsmethode 1 en vergelijkingsmethode 2 in de Fase II-dataset met betrekking tot een $\geq$ CIN2-ziektestatus worden samengevat in Tabel 2.

Tabel 2. Klinische prestatie in verhouding tot $\geq$ CIN2-ziektestatus^a

	Xpert HPV-test (Specimen A)^b	Xpert HPV-test (Monster B)^c	Vergelijkings- methode 1^d	Vergelijkings- methode 2^e
Gevoeligheid	(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%)
Specificiteit	(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%)
Positieve voorspellende waarde	(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%)

	Xpert HPV-test (Specimen A) ^b	Xpert HPV-test (Monster B) ^c	Vergelijkings- methode 1 ^d	Vergelijkings- methode 2 ^e
Negatieve voorspellende waarde	(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 Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

^b n = 538. Negen monsters QNS voor Xpert Test; 17 monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten.

^c n = 556. Acht monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten.

^d n = 564.

^e n = 562. Twee monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten.

De klinische gevoeligheid en specificiteit van de Xpert HPV-test, vergelijkmethode 1 en vergelijkmethode 2 in de Fase II-dataset met betrekking tot een $\geq$ CIN3-ziekteststatus worden samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Klinische prestaties in verhouding tot $\geq$ CIN3-ziekteststatus^a

	Xpert HPV-test (Specimen A) ^b	Xpert HPV-test (Specimen B) ^c	Vergelijkings- methode 1 ^d	Vergelijkings- methode 2 ^e
Gevoeligheid	(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%)
Specificiteit	(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%)
Positieve voorspellende waarde	(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%)
Negatieve voorspellende waarde	(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 Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

^b n = 537. Negen monsters QNS voor Xpert Test; 17 monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten; consensus over CIN2- vs. CIN3-status niet bereikt voor één monster.

^c n = 555. Acht monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten; consensus over CIN2- vs. CIN3-status niet bereikt voor één monster.

^d n = 563. Consensus over CIN2- vs. CIN3-status niet bereikt voor één monster.

^e n = 561. Twee monsters onbepaald bij eerste tests en hertesten; consensus over CIN2- vs. CIN3-status niet bereikt voor één monster.

Een beoordeling van de analytische overeenkomst in de fase II-dataset toonde een algehele overeenkomst tussen de Xpert HPV-test en zichzelf (monster A vs. monster B; n = 533 gepaarde vergelijkingen) van 94,6% (95% CI 92,3 – 96,3; Kappa-statistiek 0,88). De algehele overeenkomst tussen de Xpert HPV-test (monster B) en vergelijkmethode 1 (n = 556 gepaarde vergelijkingen) was 92,4% (95% CI 89,9 – 94,5; Kappa-statistiek 0,83). De algehele overeenkomst tussen de Xpert HPV-test (monster B) en vergelijkmethode 2 (n = 554 gepaarde vergelijkingen) was 87,4% (95% CI 84,3 – 90,0; Kappa-statistiek 0,73).

De klinische prestaties van de Xpert HPV-test voor Pap-test monster A en B, gesorteerd op leeftijdsgroep, werden bepaald voor zowel de ziektestatusen $\geq$ CIN2 als $\geq$ CIN3. De klinische prestaties met betrekking tot $\geq$ CIN2-ziekte wordt weergegeven in Tabel 4 en de klinische prestatie met betrekking tot $\geq$ CIN3-ziekte wordt weergegeven in Tabel 5.

Tabel 4. Prestaties van de Xpert HPV-test vs. $\geq$ CIN2-ziekte, naar leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Pap A		Pap B	
	Gevoeligheid (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	Gevoeligheid (95% CI)	Specificiteit (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. Prestaties van de Xpert HPV-test versus $\geq$ CIN3-ziekte, per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Pap A		Pap B	
	Gevoeligheid (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	Gevoeligheid (95% CI)	Specificiteit (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)

Er werd een tweede klinisch onderzoek uitgevoerd om de prestaties van de Xpert HPV-test te beoordelen bij populaties die meer lijken op de beoogde gebruikspopulaties van georganiseerde screeningprogramma's voor baarmoederhalskanker. Dit onderzoek was een methodevergelijkend onderzoek in meerdere centra op basis van in PreservCyt verzamelde restmonsters van vrouwen in de leeftijdsgroep van 20-60 jaar die deelnamen aan georganiseerde screeningprogramma's voor baarmoederhalskanker in het Verenigd Koninkrijk. Op een enkele uitzondering na werden alle monsters die in dit onderzoek werden verzameld, verzameld met een bezemachtig apparaat volgens de bijsluiters van de ThinPrep. Dezelfde twee vergelijkingsmethoden werden opgenomen in dit onderzoek, met vergelijkingsmethode 1 als primaire vergelijkingsmethode en vergelijkingsmethode 2 als secundaire vergelijkingsmethode. Er werden steekproefgrootten voor het onderzoek berekend voor twee leeftijdsgroepen (vrouwen van 20-29 jaar en vrouwen van 30-60 jaar) die een beoordeling van de overeenstemming (met 95% CI) en de berekening van een Kappa-statistiek (met 95% CI) ten opzichte van elke vergelijkingsmethode zouden ondersteunen.

In dit onderzoek werden restmonsters met cytologische evaluatieresultaten in drie aliquots opgedeeld voor beoordeling met de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethoden 1 en 2. De volgorde waarin de aliquots voor analyse met de Xpert HPV en vergelijkingsmethode 1 werden verwijderd, werd zo gerandomiseerd dat ~50% van de eerste aliquots werd gebruikt voor Xpert HPV-analyse en 50% van de eerste aliquots werd gebruikt voor vergelijkingsmethode 1. Het derde aliquot werd altijd gereserveerd voor analyse met vergelijkingsmethode 2. Ongeacht de volgorde van de aliquots werd de flacon met het bronmonster gemengd voordat elk aliquot werd verwijderd om de homogeniteit van het monster te garanderen. Analyses met de vergelijkingsmethoden werden uitgevoerd volgens de respectievelijke CE-IVD-bijsluiters, die procedureel identiek waren aan de US-IVD-bijsluiters; de analyse van de resultaten maakt gebruik van de cutoff-parameters uit de US-IVD-bijsluiters.

Een analyse van de onderzoeksgegevens toonde een substantiële overeenkomst aan tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1. Deze overeenkomst is onafhankelijk van de leeftijdscategorie van de proefpersonen (leeftijd 20-29 en leeftijd 30-60) en cytologiestatus [normaal (NILM, negatief voor intra-epitheliale laesie of maligniteit) en slechter dan normaal (slechter dan NILM)]. Een samenvatting van de overeenkomst tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1 wordt weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6. Overeenkomst tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1

Overeenkomst-vergelijking	n	Positief percentage overeenkomst	Negatief percentage overeenkomst	Totaal percentage overeenkomst	Kappa-statistiek
Algemeen^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)
Leeftijd 20-29	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)
Leeftijd 30-60	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)
Cytologie normaal	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)
Cytologie > normaal	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 Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

Uit een analyse van de onderzoeksgegevens blijkt dat er een goede overeenkomst is tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2. Deze overeenkomst is onafhankelijk van de leeftijdscategorie van de proefpersonen (leeftijd 20-29 en leeftijd 30-60) en cytologiestatus [normaal (NILM) en slechter dan normaal (slechter dan NILM)]. Een samenvatting van de overeenkomst tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2 wordt weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Overeenkomst tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2

Overeenkomst-vergelijking	n	Positief percentage overeenkomst	Negatief percentage overeenkomst	Totaal percentage overeenkomst	Kappa-statistiek
Algemeen^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)
Leeftijd 20-29	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)
Leeftijd 30-60	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)
Cytologie normaal	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)
Cytologie > normaal	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 Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

Als extra maatstaf voor analytische overeenstemming werd in dit onderzoek het HPV-positiviteitspercentage per cytologiestatus beoordeeld. In monsters van vergelijkbare grootte die met elke methode zijn beoordeeld, zijn de HPV-positiviteitspercentages die door de drie HPV-methoden zijn gerapporteerd vergelijkbaar en in algemene overeenstemming met de HPV-positiviteitspercentages die zijn gerapporteerd in andere populaties met een lage ziekteprevalentie (bijv. het ALTS-onderzoek). Een samenvatting van de HPV-positiviteitspercentages zoals gemeten door elke methode op cytologiestatus wordt weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8. HPV-positiviteit op methode en cytologiestatus

Categorie (VK/VS)	Xpert HPV Test			Vergelijkingsmethode 1			Vergelijkingsmethode 2		
	Totaal	Pos	% Pos	Totaal	Pos	% Pos	Totaal	Pos	% Pos
Normaal/NILM	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Randgeval/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Laaggradige dyskaryose (mild)/LSIL^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Hooggradige dyskaryose (matig)/HSIL^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Hooggradige dyskaryose (ernstig)/HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Anders	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Totaal	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Laaggradige squameuze intraepitheliale laesie.

^b Hooggradige squameuze intraepitheliale laesie.

Een subset [245/3418 (7,2%)] van de monsters die aan dit onderzoek deelnamen, werd voorbehandeld met ijsazijn (Glacial Acetic Acid, GAA) voorafgaand aan de HPV-beoordeling met de Xpert HPV-test en de vergelijkmingsmethoden. Eén locatie gebruikte een aangepaste versie van een commerciële methode [70/1138 (6,2%)] CytoLyt, Hologic, Crawley, VK, EU), terwijl de andere twee locaties laboratoriumprocedures gebruikten op basis van de Espostis-methode [148/1129 (13,1%) en 22/1151 (1,9%), respectievelijk].¹¹⁻¹³ De Xpert HPV-test vertoont een goede overeenkomst met de vergelijkmingsmethoden, onafhankelijk van de GAA-voorbehandelingsstatus. Zie Tabel 9 en Tabel 10.

Tabel 9. Overeenkomst tussen Xpert HPV-test en vergelijkmingsmethode 1 in met GAA voorbehandelde monsters^a

Overeenkomst-vergelijking	n	Positief percentage overeenkomst	Negatief percentage overeenkomst	Totaal percentage overeenkomst	Kappa-statistiek
GAA-voorbehandeld	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)
Onbehandeld	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 De puntschattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

Tabel 10. Overeenkomst tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2 in met GAA voorbehandelde monsters^a

Overeenkomst-vergelijking	n	Positief percentage overeenkomst	Negatief percentage overeenkomst	Totaal percentage overeenkomst	Kappa-statistiek
GAA-voorbehandeld	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)
Onbehandeld	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 De puntschattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% CI.

17 Aantoonbaarheidsgrens

De analytische gevoeligheid of aantoonbaarheidsgrens (limit of detection, LoD) van de Xpert HPV-test werd beoordeeld met behulp van:

1. HPV positieve cellijnen: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) en HPV 68 (ME180) in PreservCyt-oplossing met een HPV-negatieve cellijn (C33A) als achtergrond, en
2. DNA-plasmiden van de 14 beoogde hoog-risico HPV-types op een achtergrond van menselijk vrouwelijk genomisch DNA.

17.1 HPV-positieve cellijnen

De detectielimiet (limit of detection, LoD) voor HPV 16, HPV 18, HPV 45 en HPV 68 werd geschat door 20 replicaten te testen bij minimaal zes concentraties voor elk van de cellijnen, met één reagenspartij van de Xpert HPV-test. LoD's werden geschat met een probitanalyse. De gestelde LoD's werden bevestigd door ten minste 20 tot de geschatte LoD-concentraties verdunde replicaten te analyseren met drie reagenspartijen van de Xpert HPV-test. De gestelde LoD is gedefinieerd als de concentratie waarbij 95% van ten minste 20 replicaten per reagenspartij positief zijn (Tabel 11).

17.2 HPV-DNA-plasmiden

De detectiegrens (LoD) voor 14 hoog-risico HPV-DNA-plasmiden werd bevestigd met minimaal 60 replicaten door twee operators en drie reagentiapartijen. De tests werden op verschillende dagen uitgevoerd. Voor elk van de HPV-DNA-plasmiden werd het niveau (in kopieën per PCR-reactie) bepaald waarbij het totale percentage waar-positieven statistisch groter is dan 95%, gepoold over drie reagentiapartijen (Tabel 12).

Tabel 11. Aantoonbaarheidsgrens: HPV-positieve cellijnen

HPV-type	LoD geschat door Probit (cellen/ml)	95% CI	99,9% CI	Vertr. niveau (cellen/ml)	Reagens-partij	Pos van 20 rep.	Ct Gem. (Doel)	Ct Stdev (doel)	Totaal Ct Gem. (Doel)	Totale Ct Stdev (doel)	% Pos	Totaal % Pos
16	71	55-87	52-127	122	Partij 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Partij 2	19	35,0	1,4			95	
					Partij 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35-56	33-90	53	Partij 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Partij 2	19	35,3	0,9			95	
					Partij 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150-211	142-266	173	Partij 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Partij 2	20	37,0	1,2			100	
					Partij 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231-304	221-366	366	Partij 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Partij 2	19	35,9	0,7			95	
					Partij 3	20	36,2	0,5			100	

Tabel 12. Aantoonbaarheidsgrens: HPV-DNA-plasmiden

Doel	Getest kopieniveau	Aantal monsters	FN	% Pos	Onderste 1-zijdige 95% CI	Ct Grand Avg.	Ct Stdev
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 Assayprecisie en reproduceerbaarheid

De precisie en reproduceerbaarheid van de Xpert HPV-test werden beoordeeld in een 12-daags multicenteronderzoek waarbij twee operators op elk van de drie locaties tweemaal per dag een blinde test uitvoerden op een precisiepanel van 16 leden. Dit panel bestond uit kunstmatige monsters (gekwakte cellen die verschillende typen HPV bevatten tegen een achtergrond van gekwakte cellen die geen HPV bevatten) en gepoolde klinische monsters in PreservCyt. Elke locatie gebruikte een andere configuratie van het GeneXpert System (één locatie gebruikte alleen GX IV's, één locatie gebruikte een GX XVI en één locatie gebruikte een Infinity 80). Voor elke testperiode van vier dagen werden drie partijen van de HPV-test gebruikt. Aan het einde van het onderzoek werd elk lid van het precisiepanel 144 keer beoordeeld. De gegevens zijn samengevat per assaykanaal, weergegeven als 16 voor het HPV 16-kanaal, 18/45 voor het HPV 18- en HPV 45-kanaal, 31 voor het HPV 31- en andere typen kanalen, 51 voor het HPV 51- en HPV 59-kanaal en 39 voor het HPV 39- en andere typen kanalen. Zie Tabel 13 en Tabel 14.

Tabel 13. Xpert HPV-precisie en reproduceerbaarheid:
Panelbeschrijving en positieve overeenkomst ^{a,b}

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay-kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Kunstmatig monster (HPV 16 hoog negatief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 16 laag positief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 16 matig positief)	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)

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		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)
Kunstmatig monster (HPV 18 hoog negatief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 18 laag positief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 18 matig positief)	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)

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		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)
Kunstmatig monster (HPV 68 hoog negatief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 68 laag positief)	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)
Kunstmatig monster (HPV 68 matig positief)	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)

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		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)
Kunstmatig monster (HPV 16/45/68 laag positief)	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)
Kunstmatig monster (negatief)	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)
Gepoold klinisch monster (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)

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Gepoold klinisch monster (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)
Gepoold klinisch monster (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)
Gepoold klinisch monster (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)
Gepoold klinisch monster (negatief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Specimen (Doel en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeenkomst
		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 Overeenkomst voor negatieve en zeer negatieve monsters wordt weergegeven als % negatief; overeenkomst voor laag en matig positieve monsters wordt weergegeven als % positief.
- ^b Het onderzoek omvatte in totaal 34 onbepaalde resultaten: HPV 16 hoog neg(2); HPV 16 laag pos(2); HPV 18 matig pos(3); HPV 18 hoog neg(3); HPV 18 matig pos(3); HPV 68 hoog neg(5); HPV 68 laag pos(3); HPV 68 matig pos(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negatief(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negatief(2).

Tabel 14. Reproduceerbaarheid van Xpert HPV Ct-variabiliteit voor panelleden^a

Monster (doel en relatieve concentratie)	Assaykanaal (specifieke analiet)	N ^b	Gemiddelde Ct	Tussen Locaties		Tussen Bedieners		Tussen Partijen		Tussen dag		Binnen Assay		Totaal	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kunstmatig monster (HPV 16 hoog negatief)	16 (16)	12	38,4	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Kunstmatig monster (HPV 16 laag positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 16 matig positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 18 hoog negatief)	18/45 (18)	22	39,2	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Kunstmatig monster (HPV 18 laag positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 18 matig positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 68 hoog negatief)	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
Kunstmatig monster (HPV 68 laag positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 68 matig positief)	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
Kunstmatig monster (HPV 16/45/68 laag positief)	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
Kunstmatig monster (negatief)	Negatief (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
Gepoold klinisch monster (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	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
Gepoold klinisch monster (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
Gepoold klinisch monster (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	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	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Gepoold klinisch monster (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
Gepoold klinisch monster (negatief)	Negatief (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 N.v.t. geeft aan dat er onvoldoende continue gegevens zijn om een ANOVA-analyse uit te voeren.^b Resultaten met niet-nul Ct-waarden van de 144.

19 Analytische specificiteit

Een panel van 47 organismen, waaronder bacteriën, schimmels en virussen die vaak voorkomen in de vrouwelijke urogenitale tractus, evenals 12 nauw verwante typen humaan papillomavirus, werd getest met de Xpert HPV-test. Alle organismen werden gespiked in HPV-negatieve cellen (C33A) in PreservCyt-oplossing en in HPV-negatieve cellen gespiked met HPV 16-positieve cellen (SiHa) met driemaal de aantoonbaarheidsgrens. De organismen en testconcentraties staan vermeld in Tabel 15. De analytische specificiteit was 100% en geen van de organismen verstoortte de detectie van HPV 16.

Tabel 15. Panel analytische specificiteit

Organisme	Testconcentratie	Organisme	Testconcentratie
<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 cellen/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ cellen/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Epstein Barr-virus (EBV)	1 x 10 ⁷ kopieën/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 cellen/ml	Hepatitis C-virus (HCV)	7,62 x 10 ² IE/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopieën/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Humaan papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopieën/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a Elementaire lichamen.

20 Storende stoffen

Mogelijk storende endogene en exogene stoffen die aanwezig kunnen zijn in cervicale monsters werden geëvalueerd met betrekking tot de prestaties van de Xpert HPV-test. De stoffen werden afzonderlijk verdund in HPV-negatieve cellen die met HPV 16-positieve cellen (SiHa) werden gespiked tot driemaal de aantoonbaarheidsgrens. De stoffen en testconcentraties staan vermeld op Tabel 16. Er werd interferentie waargenomen met volbloed (0,25% v/v) in het testmonster, maar niet met andere endogene stoffen bij de gegeven testconcentraties. Met geen van de exogene stoffen werd interferentie waargenomen bij de gegeven testconcentraties, behalve voor Vagisil anti-jeukcrème (0,25% w/v) en Vagi Gard vochtinbrengende gel (0,5% w/v). Dikke crèmes kunnen leiden tot drukonderbrekingen bij concentraties boven 0,25% w/v in het testmonster.

Tabel 16. Mogelijk storende stoffen

Stof	Concentratie
Volbloed	0,25% v/v
Slijm	0,15% v/v
Leukocyten (PBMC)	1 x 10 ⁵ cellen/mL
Vagisil-anti-jeukcrème	0,25% w/v
Clotrimazol vaginale crème	0,25% w/v
Bereiding H aambeiencrème	0,25% w/v
Miconazool 3	0,25% w/v
Monistat 1	0,25% w/v
Zovirax-crème tegen koortslip	0,25% w/v
Vagisil-vochtinbrengende crème	10% w/v
Vagi-Gard vochtinbrengende gel	0,5% w/v
KY Jelly-glijmiddel	10% w/v
Gist Gard-douche	10% v/v
Delfen vaginaal anticonceptieschuim	10% w/v
VH Essentials Povidon jodiumdouche	10% v/v
Norforms deodorantzetpillen voor vrouwen	10% w/v

21 Carry-overcontaminatie

Er werd een onderzoek uitgevoerd om aan te tonen dat zelfstandige GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik carry-overbesmetting voorkomen in runs met negatieve monsters na zeer sterk positieve monsters in dezelfde GeneXpert-module. Het onderzoek bestond uit een negatief monster, verwerkt op dezelfde GeneXpert-module, onmiddellijk na een zeer sterk positief HPV 16-positief monster (hoog genoeg om 95% van de resultaten verkregen uit monsters van zieke patiënten in de doelpopulatie te overschrijden). Dit testschema werd 20 keer herhaald op twee GeneXpert-modules voor in totaal 42 runs, wat resulteerde in 20 positieve en 22 negatieve monsters. Alle 20 positieve monsters werden correct gerapporteerd als HPV 16-positief, en alle 22 negatieve monsters werden correct gerapporteerd als HPV-negatief.

22 Referenties

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. Opgehaald op 4 januari 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. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. VERORDENING (EG) Nr. 1272/2008 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG (lijst van voorzorgsmaatregelen) (tot wijziging van Verordening (EG)).
10. Normen voor veiligheid en gezondheid op het werk, Communicatie over gevaren, giftige en gevaarlijke stoffen (26 maart 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 Locatie van het hoofdkantoor van Cepheid

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

24 Technische bijstand

Verzamel de volgende informatie voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Naam product
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Foutmeldingen (indien toepasselijk)
- Softwareversie en, indien van toepassing, het servicetagnummer van de computer

Technische ondersteuning Verenigde Staten

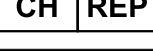
Telefoon: + 1 888 838 3222 E-mail: techsupport@cepheid.com

Technische ondersteuning Frankrijk

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

Contactinformatie voor alle technische ondersteuningskantoren van Cepheid is beschikbaar op onze website:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabel met symbolen

Symbool	Betekenis
	Catalogusnummer
	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Niet hergebruiken
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor <i>n</i> tests
	Controle
	Vervaldatum
	CE-markering - Europese conformiteit
	Temperatuurbegrenzing
	Biologische risico's
	Waarschuwing
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur
	Land van herkomst: Zweden
	Land van herkomst: Verenigde Staten van Amerika



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 Revisiegeschiedenis

Paragraaf	Beschrijving van wijziging
Samenvatting en uitleg	UKCA-specifieke inhoud verwijderd.
Verstreckte materialen	Verduidelijking m.b.t. de dierlijke oorsprong van de proteïnestabilisator die in het product wordt gebruikt.
Assay/reagens	UKCA-specifieke inhoud verwijderd.
Chemische risico's	UKCA-specifieke inhoud verwijderd.
Kwaliteitscontrole	Gecorrigeerde typfout.
Interpretatie van resultaten	De opmerking na Tabel 1 is gecorrigeerd om te verwijzen naar assays.
Klinische prestaties	UKCA-specifieke inhoud verwijderd in de tekst na Tabel 5. Tabellen 6, 7, 8, 9 en 10 bijgewerkt om in lijn te zijn met het herziene klinische onderzoeksrapport R082B.
Analytische specificiteit	Opmaak in Tabel 15 gecorrigeerd.
Locatie van het hoofdkantoor van Cepheid	Het adres van het Europese hoofdkantoor is verwijderd.
Technische bijstand	UKCA-specifieke inhoud verwijderd.
Tabel met symbolen	De symbolen voor het land van herkomst toegevoegd: Zweden en de Verenigde Staten. De symbolen bijgewerkt volgens EN ISO 15223:1-2021.