

REF 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip

R only

FORSIKTIG: Bare til amerikansk eksport

IVD Til *in vitro*-diagnostikk med NeuMoDx 288 og NeuMoDx 96 Molecular SystemsElektronisk versjon tilgjengelig på www.qiagen.com/neumodx-ifu

Detaljerte anvisninger finnes i brukerhåndboken for NeuMoDx 288 Molecular System, art.nr. 40600108

Detaljerte anvisninger finnes i brukerhåndboken for NeuMoDx 96 Molecular System, art.nr. 40600317

TILTENKT BRUK

NeuMoDx HPV Assay, som utført på NeuMoDx 96 Molecular System og NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System(s)), er en rask, helautomatisert *in vitro*-diagnostisk sanntids-PCR-basert nukleinsyreamplifikasjonsanalyse for kvalitativ deteksjon av høyrisikotyper av humant papillomavirus (HPV)-DNA i livmorhalsprøver. Testen identifiserer spesifikt HPV16 og HPV18 og detekterer samtidig de andre høyrisikotypene (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 og 68) på klinisk relevante infeksjonsnivåer. Livmorhalsprøver som kan testes med NeuMoDx HPV Assay, inkluderer klinikerinnsamlede livmorhalsprøver med en børstelignende prøvetakingsenhet konserverert i PreservCyt® (HOLOGIC) og SurePath™ (BD) væskebasert cytologi. Analysen er ment å brukes som en primærttest ved screening av kvinner fra 21 år for risiko for (forstadiet til) livmorhalskreft for å bestemme behovet for henvisning til kolposkopi eller andre oppfølgingsprosedyrer, og som en oppfølgingstest for kvinner med Pap-testresultater med atypiske plateepitler av ubestemt betydning (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) eller lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon (Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion, LSIL) for å bestemme behovet for henvisning til kolposkopi eller andre oppfølgingsprosedyrer. Denne informasjonen, sammen med legens vurdering av cytologi, historikk, andre risikofaktorer og profesjonelle retningslinjer, kan brukes til å veilede pasienthåndtering.

Dette produktet skal brukes av fagpersoner, for eksempel teknikere og laboratorieteknikere som har fått opplæring i *in vitro*-diagnostiske prosedyrer og molekylærbiologiske teknikker.

SAMMENDRAG OG FORKLARING

Livmorhalskreft og dens forløperlesjoner (cervikal intraepitelial neoplasi, CIN) skyldes en vedvarende infeksjon med en høyrisikotype av humant papillomavirus (HPV).¹⁻³ HPV tilhører Papillomaviridae-familien og er små dobbeltrådede DNA-virus. Det sirkulære genomet er ca. 7,9 kilobaser stort. Mer enn 100 typer HPV har blitt identifisert, hvorav visse HPV-typer, kjent som høyrisiko-HPV (hrHPV), f.eks. HPV 16 og 18, er knyttet til induksjonen av mukosale lesjoner som kan utvikle seg til ondartet kreft. Det virale genomet inneholder tidlige (Early, E) og sene (Late, L) gener, som koder for proteiner som kreves for henholdsvis tidlige og sene faser av HPV-livssyklusen. E6- og E7-genproduktene av hrHPV-typer har kreftfremkallende egenskaper og er nødvendige for malign transformasjon av vertscellen.⁴ Malign progresjon er ofte knyttet til viral integrering i genomet til vertscellen.⁵ Integrering fører til avbrudd av det virale genomet i en region som kan gå fra den åpne leserammen E1 til L1.⁶ Dette kan ha konsekvenser for PCR-mediert amplifikasjon av viralt DNA i disse regionene. Siden ikke bare starten, men også vedlikeholdet av den transformerte fenotypen avhenger av kontinuerlig uttrykk av de virale onkoproteinene, er den virale E6/E7-regionen bestandig lagret i integrerte virale genomer ved livmorhalskreft.^{6,7,8}

Livmorhalskreft er en sjelden komplikasjon av HPV-infeksjon. Livstidsrisikoen for hrHPV-infeksjon anslås å være rundt 80 %, og det store flertallet av infeksjoner fjernes av vertens immunsystem og fører ikke til lesjoner.⁹ Etter at HPV-infeksjonen blir bedre, går CIN-lesjonene ofte tilbake.¹⁰

Testing for HPV-DNA gir bedre beskyttelse mot livmorhalskreft og dens CIN-forløperlesjoner sammenlignet med cytomorfologisk analyse (dvs. Pap-utstryk) i livmorhalsprøver ved primærscreening av kvinner fra 30 år og ved triagering av kvinner fra 21 år med ASC-US eller LSIL cervikal cytologi (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US).¹¹⁻¹⁵ Primær HPV-basert cervikal screening er implementert i flere land verden over, og det er utgitt internasjonale retningslinjer for HPV-DNA-testkrav for primærscreening av livmorhalskreft.¹⁶ NeuMoDx HPV Assay retter seg mot en konserverert region i E7-genet til HPV-genomet og overkommer dermed potensielle falskt negative resultater ved viral integrering i vertsgenomet.

PROSEDYREPRINSIPPER

NeuMoDx HPV Assay kombinerer automatisert DNA-ekstraksjon og amplifikasjon/deteksjon av sanntids-PCR. Livmorhalsprøver samles i flytende cytologiløsning og overføres deretter til et kompatibelt sekundærprøveør, merkes med strekkode og plasseres på NeuMoDx System. NeuMoDx System aspirerer automatisk en alikvot av prøven som blandes med NeuMoDx Lysis Buffer 2 og stoffene NeuMoDx Extraction Plate for å starte behandling. NeuMoDx System automatiserer og integrerer DNA-ekstraksjon og -konsentrasjon, reagensklargjøring og nukleinsyreamplifikasjon/-deteksjon av målsekvensene ved hjelp av sanntids-PCR. β -globin (β G) DNA som er til stede i hver riktig innsamlet prøve fungerer som en endogen prøveprosesskontroll og bidrar til å overvåke forekomst av hemmende stoffer og eventuell system-, prosess- eller reagenssvikt. Ingen operatørtiltak er nødvendige når prøven og nødvendige forbruksartikler er lastet inn på NeuMoDx System.

NeuMoDx System utfører automatisk lysering, DNA-ekstraksjon og fjerning av hemmere. De frisatte nukleinsyrene innfanges av paramagnetiske partikler. Partiklene, med bundet nukleinsyre, lastes inn i NeuMoDx Cartridge der de ubundne elementene vaskes vekk med NeuMoDx Wash Reagent. Det bundne DNA-et elueres deretter ved hjelp av NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System bruker det eluerte DNA-et til å rehydrere egenutviklede NeuDry™-amplifikasjonsreagenser som inneholder alle komponentene som er nødvendige for 40 sykluser med amplifikasjon av de 15 HPV-målene (hvis slike er til stede) samt β -globinmålet. Dette muliggjør samtidig amplifikasjon og deteksjon av mål- og kontroll-DNA-sekvenser. Ved rekonstitusjon av de tørkede PCR-reagensene overfører NeuMoDx System den klargjorte PCR-ferdigblandingen til ett PCR-kammer (per prøve) i NeuMoDx Cartridge. Amplifikasjon og deteksjon av kontroll- og målsekvensene (hvis de er til stede) skjer i PCR-kammeret. NeuMoDx Cartridge er ment å inneholde applikonet etter PCR, noe som praktisk talt eliminerer risikoen for kontaminering etter amplifikasjon.

De amplifiserte målene detekteres i sanntid ved hjelp av hydrolyseprobenkemi (vanligvis kalt TaqMan®-kjemi) ved bruk av fluorogene oligonukleotidprobenmolekyler som er spesifikke for amplikonene for respektive mål. TaqMan-prober består av en fluorofor som er kovalent bundet til 5'-enden av oligonukleotidproben og en slukker i 3'-enden. Mens proben er intakt, er fluoroforen og slukkeren i nærheten, noe som fører til at slukkermolekylet undertrykker fluorescensen sluppet ut av fluoroforen via Försters resonansenergioverføring (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-prober er utformet slik at de hybridiserer innenfor en DNA-region amplifisert av et spesifikt sett primere. Etter hvert som Taq DNA-polymerase forlenger primeren og syntetiserer den nye tråden, bryter Taq DNA-polymerasens 5'-til 3'-eksonukleaseaktivitet ned proben som har hybridisert til malen. Degradering av proben frisetter fluoroforen og bryter nærheten til slukkeren, noe som dermed overkommer slukkingeffekten på grunn av FRET og tillater deteksjon av fluoroforen. Det resulterende fluorescenssignalet detektert i NeuMoDx System PCR termosyklar er direkte proporsjonalt med den frisatte fluoroforen og kan korreleres til mengden mål som er til stede.

En TaqMan-probe merket med en fluorofor i 5'-enden og en mørk slukker i 3'-enden brukes til å oppdage HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) og de resterende klinisk signifikante høyrisiko (HR)-typene («HPV Other» (HPV annet), 530/555 nm). For deteksjon av β -globinet merkes TaqMan-proben med et alternativt fluorescerende fargestoff (585/610 nm) i 5'-enden og en mørk slukker i 3'-enden. NeuMoDx System-programvaren overvåker det fluorescerende signalet fra TaqMan-probene i slutten av hver amplifikasjonssyklus. Når amplifikasjon er fullført, analyserer NeuMoDx System-programvaren dataene og rapporterer et resultat (POSITIVE (Positivt) / NEGATIVE (Negativt) / INDETERMINATE (Ubestemt) / UNRESOLVED (Uløst) / NO RESULT (Intet resultat)).

REAGENSER/FORBRUKSARTIKLER

Medfølgende materiale

REF	Innhold	Enheter per pakke	Tester per enhet	Tester per pakke
617007	NeuMoDx HPV Test Strip Tørkede PCR-reagenser som inneholder HPV- og β G-spesifikk TaqMan®-probe og -primere	6	16	96

Materialer som er nødvendige, men som ikke følger med (fås separat fra NeuMoDx)

REF	Innhold
100200	NeuMoDx Extraction Plate Tørkede paramagnetiske partikler, lytisk enzym og β -globinkontroll
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
401600	NeuMoDx Viral Lysis Buffer*
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Hamilton® CO-RE / CO-RE II Tips (300 μl) med filtre
235905	Hamilton CO-RE / CO-RE II Tips (1000 μl) med filtre

*Kreves for behandling av forbehandlede SurePath-prøver

Nødvendige instrumenter

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] eller NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

- NeuMoDx HPV Test Strip er kun til *in vitro*-diagnostisk bruk med NeuMoDx Systems.
- Bruk aldri reagensene eller forbruksartiklene etter angitt utløpsdato.
- Ikke bruk reagenser hvis sikkerhetsforseglingen er brutt, eller hvis emballasjen er skadet ved ankomst.
- Ikke bruk forbruksartikler eller reagenser hvis beskyttelsesposen er åpen eller brutt ved ankomst.
- Minste prøvevolum av sekundære alikvoter er avhengig av prøverørstørrelsen/prøverørstransportøren som definert nedenfor. Volum under spesifisert minimum kan føre til feilen «Quantity Not Sufficient» (Mengde ikke tilstrekkelig).
- Bruk av prøver som er oppbevart ved feil temperatur eller lenger enn de angitte lagringstidene, kan gi ugyldige eller feilaktige resultater.
- Bare SurePath-prøver forbehandlede med Viral Lysis Buffer kan brukes på NeuMoDx Molecular Systems. Rene prøver kan gi ugyldige eller suboptimale resultater.

- Opptil 20 % fordampning av prøven ble observert i valideringsstudier utført for å evaluere prøvestabiliteten på systemet på grunn av høy volatilitet i PreservCyt-prøvetakingsmediet. Dette forventes ikke å påvirke prøveresultatene negativt, men bør tas med i betraktningen når prøver klargjøres for forsinket behandling. Ingen vesentlig fordampning ble observert med forbehandlede SurePath-prøver.
- Unngå kontaminering med mikrobe og deoksyribonuklease (Deoxyribonuclease, DNase) av alle reagenser og forbruksartikler. Bruk av sterile, DNase-frie engangsoverføringspipetter anbefales når sekundærrør brukes. Bruk en ny pipette for hver prøve.
- For å unngå kontaminering må du ikke håndtere eller bryte fra hverandre eventuell NeuMoDx Cartridge etter amplifikasjon. NeuMoDx Cartridges skal ikke hentes opp fra beholderen for biologisk farlig avfall (NeuMoDx 288 Molecular System) eller boksen for biologisk farlig avfall (NeuMoDx 96 Molecular System) under noen omstendigheter. NeuMoDx Cartridge er beregnet på å hindre kontaminering.
- I tilfeller der PCR-tester med åpne rør også gjennomføres av laboratoriet, må det påses at NeuMoDx HPV Test Strip, de ytterligere forbruksartiklene og reagensene som kreves for testing, personlig verneutstyr som hansker og laboratoriefrakker og NeuMoDx System ikke er kontaminert.
- Bruk rene, pulverfrie nitrilhansker ved håndtering av NeuMoDx-reagenser og -forbruksartikler. Sørg for ikke å berøre den øvre overflaten av NeuMoDx Cartridge, folieforseglingsoverflaten på NeuMoDx HPV Test Strip og NeuMoDx Extraction Plate, eller den øvre overflaten på NeuMoDx Lysis Buffer 2. Håndtering av forbruksartiklene og reagensene må utføres bare ved å berøre sideoverflatene.
- Sikkerhetsdatablader (Safety Data Sheets, SDS) finnes for hvert reagens (hvis det er relevant) på www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Vask hendene grundig når testen er fullført.
- Ikke pipetter gjennom munnen. Ikke røyk, drikk eller spis i områder der prøver eller reagenser blir håndtert.
- Håndter alltid prøver som om de er smittefarlige og i samsvar med sikre laboratorieprosedyrer som de som er beskrevet i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ og i CLSI-dokument M29-A4.¹⁸
- Kasser ubrukte reagenser og avfall i samsvar med lokale, regionale og nasjonale bestemmelser.
- Må ikke gjenbrukes.

PRODUKTLAGRING, -HÅNDTERING OG -STABILITET

- NeuMoDx HPV Test Strips er stabile i primæremballasjen innenfor angitt utløpsdato på produktetiketten når de oppbevares mellom 15 og 23 °C.
- Ikke last inn igjen testprodukter som tidligere er lastet inn på et *annet* NeuMoDx System.
- Når NeuMoDx HPV Test Strip er lastet inn, kan den forbli på NeuMoDx System i 14 dager. Gjenværende holdbarhet for innlastede teststrimler spores av programvaren og rapporteres til brukeren i sanntid. Systemet varsler når en teststrimmel som har vært i bruk utover tillatt periode, må fjernes.

INNSAMLING, HÅNDTERING, OPPBEVARING OG TRANSPORT AV PRØVER

1. NeuMoDx HPV Assay er beregnet brukt med prøver fra livmorhalsprøver. Det validerte prøvetakingsmediet for livmorhalsprøver er PreservCyt og SurePath. Følg anvisningene fra produsenten av prøvetakingsenheten for klargjøring og lagring.
2. SurePath-prøver må forbehandles før bruk etter spesifikke anvisninger nedenfor.
3. **Prøver i kjøleskap skal ekvilibrerer til romtemperatur i minst 30 minutter før de behandles, for å oppnå korrekt systemytelse.**
4. Klargjorte livmorhalsprøver kan oppbevares på NeuMoDx System i opptil 24 timer før behandling. Hvis ytterligere lagringstid er nødvendig, anbefales det at prøvene lagres i henhold til følgende:

Livmorhalsprøver i **PreservCyt**:

 - a. Opptil 6 uker etter prøvetaking når de oppbevares ved 15–25 °C
 - b. Opptil 3 måneder etter prøvetaking når de oppbevares ved 2–8 °C
 - c. Opptil 8 år ved lagring ved -80 °C. Hvis prøver fryses, må disse få tine fullstendig ved romtemperatur (15–30 °C). Roter for å generere en jevnt fordelt prøve.

Livmorhalsprøver i **SurePath**:

 - a. Opptil 30 dager etter prøvetaking når de oppbevares ved 2–30 °C
 - b. Opptil 180 dager etter prøvetaking når de oppbevares ved 2–8 °C
 - c. Opptil 180 dager når de oppbevares ved -20 °C. Hvis prøver fryses, må de få tine fullstendig ved romtemperatur (15–30 °C). Roter for å generere en jevnt fordelt prøve.
5. Hvis prøver sendes, må de være pakket og merket i samsvar med gjeldende nasjonale og/eller internasjonale bestemmelser.
6. Merk prøver tydelig, og indiker prøver som er beregnet for HPV-testing.

BRUKSANVISNING

Testklargjøring – PRESERVCYT

1. Sett prøvestrekkodeetiketten på et prøverør som er kompatibelt med NeuMoDx System.
2. Plasser røret med strekkode i en prøverørstransportør og sikre at hetten tas av før røret lastes inn på NeuMoDx System.
3. Alikvoter prøven i henhold til mengdene som er definert nedenfor **PreservCyt**-prøver:
 - Prøverørstransportør (32-rørs): 11–14 mm i diameter og 60–120 mm i høyde, minste fyllevolum = 400 µl
 - Prøverørstransportør (24-rørs): 14,5–18 mm i diameter og 60–120 mm i høyde, minste fyllevolum = 850 µl
 - Prøverørstransportør for lavt volum (32-rørs): 1,5 ml mikrosentrifugerør med konisk bunn, minste fyllevolum = 250 µl

Testklargjøring – SUREPATH

1. Forbehandle SurePath-prøve med et volum på 1:1 med NeuMoDx Viral Lysis Buffer, og bland grundig. Bruk egnet volum for å oppfylle minste prøvevolum som definert nedenfor.
2. Inkuber ved 90 °C i 20 minutter etterfulgt av ekvibrering til romtemperatur før du fortsetter.
3. Sett prøvestrekkodeetiketten på et prøverør som er kompatibelt med NeuMoDx System.
4. Plasser røret med strekkode i en prøverørstransportør og sikre at hetten tas av før røret lastes inn på NeuMoDx System.
5. Alikvoter prøven i henhold til mengdene som er definert nedenfor for **SurePath**-prøver:
 - Prøverørstransportør (32-rørs): 11–14 mm i diameter og 60–120 mm i høyde, minste fyllevolum = 450 µl
 - Prøverørstransportør (24-rørs): 14,5–18 mm i diameter og 60–120 mm i høyde, minste fyllevolum = 800 µl
 - Prøverørstransportør for lavt volum (32-rørs): 1,5 ml mikrosentrifugerør med konisk bunn, minste fyllevolum = 300 µl

Bruk av NeuMoDx System

Detaljerte anvisninger finnes i *brugerhåndbøkene for NeuMoDx 288 og 96 Molecular Systems (art.nr. 40600108 og 40600317)*

1. Last testordren inn på NeuMoDx System i henhold til ønsket prøverørtype.
 - PreservCyt-prøver testes ved å definere prøven som «Cytology» (Cytologi).
 - Forbehandlede SurePath-prøver testes ved å definere prøven som "UserSpecified1".Hvis det ikke er definert i testordren, brukes prøvetypen PreservCyt som standard.
2. Fyll opp én eller NeuMoDx System-teststrimmeltransportør(er) med NeuMoDx HPV Test Strip(s) og bruk trykkskjermen til å laste teststrimmeltransportøren(e) inn i NeuMoDx System.
3. Hvis NeuMoDx System-programvaren ber deg om det, tilsetter du de nødvendige forbruksartiklene på NeuMoDx System-forbruksartikkeltransportører og bruker trykkskjermen til å laste transportørene inn i NeuMoDx System.
4. Hvis NeuMoDx System-programvaren ber om det, må du bytte NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, tømme primingavfallet, beholderen for biologisk farlig avfall (kun NeuMoDx 288 Molecular System), beholderen for spissavfall (kun NeuMoDx 96 Molecular System) eller boksen for biologisk farlig avfall (kun NeuMoDx 96 Molecular System), avhengig av hva som er relevant.
5. Last prøverør inn i en prøverørstransportør, og kontroller at hettene er tatt av alle rørene.
6. Plasser prøverørstransportøren(e) på autoinnlasterhyllen, og bruk trykkskjermen til å laste transportøren(e) inn i NeuMoDx System. Dette starter behandling av de innlastede prøvene for de identifiserte testene, forutsatt at en gyldig testordre finnes på systemet.

BEGRENSNINGER

1. NeuMoDx HPV Test Strip kan bare brukes på NeuMoDx Systems.
2. Ytelsen til NeuMoDx HPV Test Strip er fastslått for bruk med prøver fra livmorhalsprøver (skrapinger) i PreservCyt, SurePath eller tilsvarende cytologimedier. Bruk av NeuMoDx HPV Test Strip med andre kilder er ikke vurdert, og ytelsesegenskapene er ukjente for andre prøvetyper eller prøvetakingsmedier.
3. Bare SurePath-prøver forbehandlet med Viral Lysis Buffer kan brukes på NeuMoDx Molecular Systems. Rene prøver kan gi ugyldige eller suboptimale resultater.
4. Fordi deteksjon av HPV er avhengig av mengden vev i prøven, er pålitelige resultater avhengig av riktig prøvetaking, -håndtering og -lagring.
5. Feilaktige resultater kan skyldes feil prøvetaking, -håndtering og -lagring, teknisk feil eller prøverørsforveksling. I tillegg kan falskt negative resultater forekomme fordi antallet viruspartikler i prøven er under deteksjonsgrensen for NeuMoDx HPV Assay.
6. Bruk av NeuMoDx System er begrenset til personell som har fått opplæring i bruk av NeuMoDx System.
7. Hvis både HPV-målene og β-globinmålet ikke amplifiseres, rapporteres det et ugyldig resultat (Indeterminate (Ubestemt), No Result (Intet resultat) eller Unresolved (Uløst)), og testen bør gjentas.
8. Et positivt resultat viser ikke nødvendigvis forekomst av levedyktig HPV. Men et positivt resultat er presumptivt for forekomst av HPV-DNA.

9. Delesjoner eller mutasjoner i de konserverte regionene som NeuMoDx HPV Assay har som mål, kan påvirke deteksjon og føre til et feilaktig resultat.
10. Resultater fra NeuMoDx HPV Assay bør brukes som et supplement til kliniske observasjoner og andre opplysninger som er tilgjengelige for legen.
11. God laboratoriepraksis, herunder skifte av hansker mellom håndtering av pasientprøver, anbefales for å unngå kontaminering.

RESULTATBEHANDLING

Tilgjengelige resultater kan vises eller skrives ut fra fanen «Results» (Resultater) i vinduet Results (Resultater) på trykkskjermen i NeuMoDx System. NeuMoDx HPV Assay-resultater genereres automatisk av NeuMoDx System-programvaren ved å bruke beslutningsalgoritmen og resultatbehandlingsparameterne spesifisert i NeuMoDx HPV-analysedefinisjonsfilen (HPV ADF). Et NeuMoDx HPV Assay-resultat kan rapporteres som Negative (Negativt), Positive (Positivt), Indeterminate (IND) (Ubestemt), No Result (NR) (Intet resultat) eller Unresolved (UNR) (Uløst), basert på amplifikasjonsstatusen til målene og prøveprosesskontrollen. Resultater rapporteres basert på ADF-beslutningsalgoritmen, oppsummert nedenfor i *tabell 1*.

Ct-terskler for hvert av målene ble etablert og presenteres i *tabell 2* nedenfor for å samsvare med klinisk relevans for analysen. Det kan være scenarier hvor en målampifikasjonskurve observeres, men et negativt resultat rapporteres. Denne rapporteringen er i samsvar med kriteriene for resultatbehandling og cutoff validert av NeuMoDx.

Resultatene som rapporteres av NeuMoDx HPV Test, må evalueres av lege i sammenheng med andre funn.

Tabell 1. Sammendrag av HPV-analysebeslutningsalgoritmen

RESULTAT	HPV16	HPV18	HPV annet	PROSESSKONTROLL (βG)
POSITIVE (POSITIV)	AMPLIFIED (Amplifisert)	N/A [^] (I/R [^])	N/A [^] (I/R [^])	N/A [^] (I/R [^])
POSITIVE (POSITIV)	N/A [^] (I/R [^])	AMPLIFIED (Amplifisert)	N/A [^] (I/R [^])	N/A [^] (I/R [^])
POSITIVE (POSITIV)	N/A [^] (I/R [^])	N/A [^] (I/R [^])	AMPLIFIED (Amplifisert)	N/A [^] (I/R [^])
NEGATIVE (NEGATIV)	NOT AMPLIFIED (Ikke amplifisert)	NOT AMPLIFIED (Ikke amplifisert)	NOT AMPLIFIED (Ikke amplifisert)	AMPLIFIED (Amplifisert)
IND (UBESTEMT)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ikke amplifisert, systemfeil detektert, prøvebehandling fullført)			
IND/NR* (UBESTEMT/INTET RESULTAT)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ikke amplifisert, systemfeil detektert, prøvebehandling avbrutt)			
UNR (ULØST)	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (IKKE AMPLIFISERT, ingen systemfeil oppdaget)			

* Flagget No Result (Intet resultat) er bare rapportert på NeuMoDx System-programvareversjon 1.8 og nyere.

[^] N/A = Ikke relevant

Tabell 2. Ct-cutoff-verdier for positive funn

RESULTAT	HPV16	HPV18	HPV annet	PROSESSKONTROLL (βG)
POSITIVE (POSITIV)	33	33	30	N/A*

* N/A = Ikke relevant

Kvalitetskontroll

Ifølge lokale bestemmelser er laboratoriet vanligvis ansvarlig for kontrollprosedyrer som overvåker nøyaktighet og presisjon for hele den analytiske prosessen, og det må fastsette antall, type og frekvens av testkontrollmaterialer ved hjelp av kontrollerte ytelsesspesifikasjoner for et uendret, godkjent testsystem.

Brukerdefinerte (eksterne) kontroller

1. Egnede brukerdefinerte kontroller må velges og valideres av laboratoriet i samsvar med lokale retningslinjer. Merk at de brukerdefinerte kontrollene må oppfylle samme minstekrav til volum som kliniske prøver angitt ovenfor basert på prøverørstransportørens størrelse.
2. Når brukerdefinerte kontroller behandles, må de merkede kontrollene plasseres i en prøverørstransportør, og trykkskjermen må brukes til å laste transportøren inn i NeuMoDx System fra autoinnlasterhyllen. Når kontrollene er definert, gjenkjenner NeuMoDx System strekkodene og begynner å behandle kontrollene.
3. Det anbefales at brukere behandler et sett positive og negative brukerdefinerte kontroller hver 24. time.
4. Et positivt testresultat som rapporteres for en negativ brukerdefinert kontrollprøve, kan indikere at det er et prøvekontamineringsproblem. Se brukerhåndboken for NeuMoDx 288 eller 96 Molecular System for feilsøkingstips.
5. Et negativt resultat rapportert for en positiv brukerdefinert kontrollprøve kan indikere at det er et reagens- eller NeuMoDx System-relatert problem. Se *brukerhåndboken for NeuMoDx 288 eller 96 Molecular System* for feilsøkingstips.

(Intern) prøveprosesskontroll

β -Globin (β G) fungerer som endogen internkontroll siden det er til stede i riktig innsamlede livmorhalskrappinger. β G-målet gjennomgår hele prosessen med nukleinsyreekstraksjon og sanntids-PCR-amplifikasjon med hver prøve, og fungerer også som en prøve kvalitetskontroll. Spesifikke primere og spesifikke probe for β G er inkludert i hver NeuMoDx HPV Test Strip sammen med primerne og probene for de mange HPV-målene, noe som muliggjør deteksjon av β G med mål-HPV-DNA-et (hvis slikt er til stede) via multiplekset PCR. Deteksjon av β G-amplifikasjon gjør det mulig for NeuMoDx System-programvaren å overvåke effekten av prøvetakingen, DNA-ekstraksjonen og PCR-amplifikasjonsprosessene.

NeuMoDx System(s)-kontroller

NeuMoDx System(s) utfører ulike interne instrumentkontroller på følgende måte:

1. Før PCR utfører NeuMoDx System automatisk en «FILL CHECK» (Påfyllingskontroll) for å sikre at PCR-kammeret er fylt med løsning og inneholder en tilstrekkelig mengde fluorescerende probe.
2. NeuMoDx System-programvaren overvåker kontinuerlig sensorer og aktuatorer på systemet for å sikre at systemet fungerer sikkert og effektivt.
3. Flere gjenopprettingsmoduser for fluidikkfeil er implementert ved aktiv overvåking av aspirasjons- og overføringsoperasjoner for å sikre at systemet enten kan fullføre behandlingen av alle prøver på en sikker og effektiv måte eller oppgi en relevant feilkode.
4. NeuMoDx System er utstyrt med automatisk funksjon for Rerun/Repeat (Ny kjøring/gjentatt testing) som sluttbrukeren kan velge å bruke for å sikre at en prøve med et resultat av typen INVALID (Ugyldig) automatisk behandles på nytt for å minimere forsinkelser i resultatrapporteringen.

Ugyldige resultater

Hvis et NeuMoDx HPV Assay utført på NeuMoDx System ikke klarer å gi et gyldig resultat, rapporteres det som enten Indeterminate (IND) (Ubestemt), Unresolved (UNR) (Uløst) eller No Result (NR) (Intet resultat) basert på typen feil som oppsto.

Et ubestemt resultat (IND) rapporteres hvis det detekteres en NeuMoDx System-feil under prøvebehandlingen. Hvis et ubestemt resultat (IND) rapporteres, anbefales det å teste på nytt.

Et uløst resultat (UNR) rapporteres hvis ingen gyldig amplifikasjon av HPV-DNA eller β G detekteres, noe som angir mulig reagenssvikt eller forekomst av hemmere. Hvis et uløst resultat (UNR) rapporteres, anbefales det å teste på nytt som et første trinn. Hvis en ny test underkjennes, kan en prøvefortynning brukes til å dempe effektene av eventuell prøvehemming.

Intet resultat (NR) rapporteres hvis prøvebehandling avbrytes på grunn av en systemfeil. Hvis intet resultat (NR) rapporteres, anbefales det å teste på nytt. Dette flagget er bare rapportert på NeuMoDx programvareversjon 1.8 og nyere. I eldre versjoner av programvaren rapporteres denne feilen som ubestemt (IND).

YTELSESEGENSKAPER

Analytisk sensitivitet

Deteksjonsgrensen (Limit of Detection, LoD) ble bestemt med en seriell tre ganger gBlock (dobbeltrådede blokker av genomisk DNA)-fortynningsserie som inneholder amplikonregionen fra hver av de målrettede HPV-typene (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) og β -globin. Hver fortynningsserie med seks medlemmer ble klargjort i en bakgrunn med 2 000 ng/ml humant DNA (bortsett fra β -globin), og konsentrasjon ble testet 45 ganger. Resultater fra studien hvor LoD ble bestemt ved hjelp av 95 % treffrateanalyse er presentert i *tabell 3* nedenfor.

Tabell 3. Deteksjonsgrense (Limit of detection, LoD) for NeuMoDx HPV Assay for 15 hrHPV-typer og β -globingen

Mål	Deteksjonsgrense (kopier/ml)
HPV 16	8 230
HPV 18	2 743
HPV 31	24 691
HPV 33, 35, 39, 45, 51, 56, 66, 67	74 074
HPV 52, 58, 59	222 222
HPV 68	666 667
β -globin	74 074

Analytisk spesifisitet

Analytisk spesifisitet for NeuMoDx HPV Assay ble bestemt mot DNA av ikke-målrettede HPV-genomer (*tabell 4*) ved 1×10^6 kopier/ml og mot de potensielt patogene vaginale mikroorganismene vist i *tabell 5* ved 1×10^6 CFU/ml eller 1×10^5 PFU/ml. Analysen viste ingen kryssreaktivitet med de ikke-målrettede HPV-typerne 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82, 85 eller mikroorganismene. Positive «HPV Other» (HPV annet)-resultater ble observert med HPV 70 – sannsynligvis på grunn av høy sekvenshomologi mellom typene 39, 68 og 70 — og en etterfølgende titeringsstudie antydte at denne typen kan detekteres ved $\geq 4,12 \times 10^6$ kopier/ml. HPV 70 vurderes som sannsynlig kreftfremkallende på grunnlag av epidemiologiske, fylogenetiske og funksjonelle studier.

Tabell 4. Ikke-mål-HPV-typer evaluert for kryssreaktivitet

Ikke-målrettede genotyper av HPV	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

Tabell 5. Mikroorganismer evaluert for kryssreaktivitet

Mikroorganisme		
Adenovirus*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Epstein Barr-virus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Herpes simplex-virus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Herpes simplex-virus 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Cytomegalovirus	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum</i> **	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

* testet ved 1×10^5 (TCID₅₀)/ml

** utført med *in silico*-analyse

Analytisk reproducerbarhet

Den analytiske reproducerbarheten for NeuMoDx HPV Assay ble vurdert ved hjelp av det samme datasettet som ble brukt til deteksjonsgrensestudien. Prøvene ble testet ved 3 x LoD på 3 forskjellige NeuMoDx Molecular Systems, 1 N288-system og 2 N96-systemer ved hjelp av 3 forskjellige partier med NeuMoDx HPV Test Strips. Data viste utmerket reproducerbarhet totalt, med maksimal CV på 3,0 % for hver av de testede genotypene slik det fremgår av *tabell 6*. Dessuten ble dette datasettet brukt til å vise reproducerbarheten mellom mange reagenser og systemer slik det fremgår av *tabell 7*.

Tabell 6. Testede hrHPV-genotyper

Mål	Målkonsentrasjon	kopier/ml	Treffrate	Samlet CV
B-globin	3 x LoD	222222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 16		24691	100 % (44/44)	1,3 %
HPV 18		8230	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 31		74074	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 33		222222	100 % (45/45)	1,6 %
HPV 35		222222	100 % (45/45)	0,8 %
HPV 39		222222	100 % (45/45)	1,4 %
HPV 45		222222	100 % (45/45)	1,5 %
HPV 51		222222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 52		666667	97,8 % (44/45)	3,0 %
HPV 56		222222	100 % (45/45)	1,3 %
HPV 58		666667	100 % (44/44)	2,4 %
HPV 59		666667	100 % (45/45)	2,5 %
HPV 66		222222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 67		222222	100 % (45/45)	1,4 %
HPV 68		2000000	100 % (45/45)	2,9 %

Tabell 7. Reproduserbarhet mellom partier og mellom systemer

Mål	Partivariasjon CV			Systemvariasjon CV		
	Parti 1	Parti 2	Parti 3	System 1 (N96)	System 2 (N288)	System 3 (N96)
B-globin	1,5 %	2,4 %	1,0 %	1,7 %	2,4 %	1,0 %
HPV 16	0,9 %	1,1 %	1,6 %	1,8 %	1,0 %	0,9 %
HPV 18	1,2 %	1,6 %	0,9 %	1,1 %	1,0 %	1,5 %
HPV 31	1,3 %	1,5 %	1,1 %	1,1 %	1,2 %	1,1 %
HPV 33	2,1 %	1,4 %	1,2 %	0,9 %	2,5 %	0,9 %
HPV 35	0,7 %	0,7 %	0,9 %	0,9 %	0,7 %	0,8 %
HPV 39	1,6 %	1,6 %	0,8 %	1,1 %	1,9 %	0,9 %
HPV 45	1,5 %	1,4 %	1,7 %	1,4 %	1,6 %	1,1 %
HPV 51	2,1 %	1,2 %	1,9 %	1,1 %	2,3 %	1,4 %
HPV 52	2,2 %	4,0 %	2,5 %	1,5 %	3,9 %	1,6 %
HPV 56	1,4 %	1,5 %	1,1 %	0,6 %	1,5 %	1,3 %
HPV 58	1,3 %	3,2 %	2,2 %	2,1 %	1,8 %	3,0 %
HPV 59	2,3 %	2,4 %	2,7 %	1,1 %	2,3 %	0,9 %
HPV 66	2,5 %	1,5 %	0,8 %	1,3 %	2,3 %	1,3 %
HPV 67	1,1 %	1,2 %	1,8 %	0,6 %	2,1 %	1,1 %
HPV 68	1,4 %	3,1 %	3,8 %	1,5 %	3,9 %	1,9 %

Interfererende stoffer

Konstruerte prøver med PreservCyt ble tilsatt et rekombinant baculovirus med amplikonregioner av HPV 16, 18, 51 og β -globin ved 1 000 kopier/ml og stoffer oppført i *tabell 8*. Ingen av stoffene hadde en vesentlig hemmende effekt på analysens ytelse.

Tabell 8. Potensielt interfererende stoffer som er testet

	Stoff	Konsentrasjon
Endogene	Fullblod (humant)	1 % (v/v)
	Leukocytter	10 ⁶ celler/ml
	Mucin	1 % (v/v)
Eksogene	Skyllmiddel	1 % (v/v)
	Soppdrepende krem	1 % (w/v)
	Sæddrepende middel	1 % (w/v)
	Vaginalt glidemiddel	1 % (w/v)
	Kvinnelig intimspray	1 % (v/v)
	Sæddrepende skum	1 % (w/v)

Prøvestabilitet på systemet

Rekombinant bakuloviruskontroll som inneholder målene for HPV 16, 18, 51 og β -globin, ble tilsatt ved $\sim 3x$ LOD cp/ml i enten SurePath- eller PreservCyt-prøvetakingsmedium og behandlet ved hjelp av NeuMoDx HPV Assay. I slutten av behandlingen ble alle de positive og negative prøverørene etterlatt på systemarbeidsbordet i 4, 8 og 24 timer og deretter testet på nytt. Det forventede resultatet ved alle tidspunktet var POSITIVE (Positivt) for alle cytologiprøvene tilsatt mål og NEGATIVE (Negativt) (for alle mål) i cytologiprøvene som ikke ble tilsatt mål. Fullstendig samsvar med forventet resultat ble observert på 24-timerstidspunktet, noe som viste en stabilitet i 24 timer for testing med NeuMoDx HPV Assay. Resultater sammenfattet i *tabell 9* nedenfor. PreservCyt-prøvene opplevde opptil 20 % fordamping mens de ble oppbevart på systemet i 24 timer, men det påvirket ikke deteksjonen av mål ved det testede nivået.

Tabell 9. Sammendrag av data for prøvestabilitet på systemet

Prøvestabilitet på systemet	Mål	PreservCyt		SurePath	
		T ₀	24 h	T ₀	24 h
		% samsvar	% samsvar	% samsvar	% samsvar
Positivt sett	HPV 16	100 %	100 %	100 %	100 %
	HPV 18	100 %	100 %	100 %	100 %
	HPV annet	100 %	100 %	100 %	100 %
	β -globin	100 %	100 %	100 %	100 %
Negativt sett	Negativ (bare β -globin)	100 %	100 %	100 %	100 %

Klinisk ytelse – PreservCyt-prøvetakingsmedium

Den kliniske sensitiviteten og spesifisiteten for NeuMoDx HPV Assay for cervical intraepitelial neoplasi grad 2 eller høyere (CIN2+) i livmorhalsprøver tatt i PreservCyt ble evaluert ved en ikke-inferioritetsanalyse i forhold til referanseanalysen (dvs. høyrisiko-HPV GP5+/6+-PCR-EIA) etter internasjonale retningslinjer for HPV-testkrav for screening av livmorhalskreft.¹⁶ Med et kaskuskontrollstudieformat ble 67 prøver testet fra kvinner fra 30 år med histologisk bekreftet CIN2+ (dvs. kasuser, *tabell 10*). For den kliniske spesifisiteten ble 823 etterfølgende innsamlede væskebaserte cytologiprøver fra screeningpopulasjonen av kvinner med normal cytologi og uten tegn på CIN2+ innen 2 år etter oppfølging testet (dvs. kontroller). Samlet vellykket-rate med NeuMoDx HPV Assay var 99,4 % (818/823), slik det fremgår av *tabell 11*. Den kliniske sensitiviteten for NeuMoDx HPV Assay for CIN2+ var 92,5 % (62/67, 95 %CI 83,3–96,9), og den kliniske spesifisiteten for CIN2+ var 95,6 % (782/818, 95 %CI 92,2–97,6), hvor begge var ikke-inferiore referanseanalysen GP5+/6+-PCR-EIA (henholdsvis $P=0,02$ og $P<0,0001$).

Tabell 10. Resultater for klinisk sensitivitet for prøver fra kvinner 30+ med bekreftet CIN2+

Referansetest	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTALT
POS	61	2	63
NEG	1	3	4
TOTALT	62	5	67
Klinisk sensitivitet for NeuMoDx HPV Assay: 92,5 % (95 % CI 83,3–96,9)			

Tabell 11. Resultater for klinisk spesifisitet for prøver fra kvinner med normal cytologi og ingen bekreftet CIN2+

Referansetest	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTALT
POS	28	19	47
NEG	8	763	771
TOTALT	36	782	818
Klinisk spesifisitet for NeuMoDx HPV Assay: 95,6 % (95 % CI 92,2–97,6)			

For kvinner under 30 ble 173 væskebaserte cytologiprøver testet fra kvinner som besøkte en poliklinikk. Vellykket-raten for NeuMoDx HPV Assay var 98,3 % (170/173) (tabell 12). CIN3+-sensitiviteten for NeuMoDx HPV Assay var 91,1 % (41/45, 95 % CI 78,6–96,6), og CIN3+-spesifisiteten var 51,2 % (64/125, 95 % CI 42,5–60,0). Relative sensitivitet- og spesifisitetsverdier sammenlignet med QIAScreen HPV PCR Test var henholdsvis 1,03 og 1,10.

Tabell 12. Utførelse av NeuMoDx HPV Assay hos kvinner i alderen < 30 stratifisert etter histologi og QIAScreen HPV PCR Test

Histologi	QIAScreen HPV PCR Test	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG	POS	TOTALT
<=CIN1	NEG	53	1	54
	POS	6	43	49
	TOTALT	59	44	103
CIN2	NEG	4	-	4
	POS	1	17	18
	TOTALT	5	17	22
CIN3+	NEG	4	1	5
	POS	-	40	40
	TOTALT	4	41	45
TOTALT	NEG	61	2	63
	POS	7	100	107
	TOTALT	68	102	170

For kvinner med ASC-US eller LSIL var den kliniske sensitiviteten for CIN2+ 91,7 % (11/12, 95 % CI 58,7–98,8), og den kliniske spesifisiteten for CIN2+ var 75,0 % (15/20, 95 % CI 52,2–89,2) (tabell 13).

Tabell 13. Utførelse av NeuMoDx HPV Assay hos kvinner med ASC-US/LSIL-cytologi stratifisert etter histologi og referansetestresultat

Histologi	Referanseanalyse	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG	POS	TOTALT
<=CIN1	NEG	13	-	13
	POS	2	5	7
	TOTALT	15	5	20
CIN2	NEG	-	-	-
	POS	-	6	6
	TOTALT	-	6	6
CIN3+	NEG	1	-	1
	POS	-	5	5
	TOTALT	1	5	6
TOTALT	NEG	14	-	14
	POS	2	16	18
	TOTALT	16	16	32

Klinisk ytelse – SurePath-prøvetakingsmedium

Den kliniske sensitiviteten og spesifisiteten til NeuMoDx HPV Assay for deteksjon av CIN2+ ble bestemt ved hjelp av 948 livmorhalskrageprøver samlet inn i SurePath-prøvetakingsmedium med en kaskontrollstudiedesign. Relativ sensitivitet og spesifisitet for CIN2+ for NeuMoDx HPV Assay sammenlignet med en klinisk validert referanseanalyse (dvs. HPV-risikoanalyse) ble bestemt basert på den statistiske metoden med en «ikke-inferioritetstest».

Klinisk sensitivitet ble bestemt ved hjelp av 106 prøver fra kvinner diagnostisert med histologisk bekreftet CIN2+-status (dvs. tilfeller). Gjennomsnittsalder på kvinnene var 38 (området 30–58) år. Sensitiviteten til NeuMoDx HPV Assay ble bestemt til 92,5 % (98/106, 95 % CI: 85,6–96,2) og lik sensitiviteten til referanseanalysen HPV-risiko (tabell 14). Den relative sensitiviteten til NeuMoDx HPV Assay sammenlignet med HPV-risikoanalysen var 1,00 med ikke-inferioritetstestverdi på $P=0,0009$.

Klinisk spesifisitet ble bestemt basert på 842 innsamlede LBC-prøver (SurePath) fra screeningpopulasjonen av kvinner med normal cytologi og uten tegn på CIN2+ innen 2 år etter oppfølging. Gjennomsnittsalder på kvinnene var 43 (området 30–59) år, og 98,6 % (935/948) av prøvene testet gyldig. Spesifisiteten til NeuMoDx HPV Assay var 93,5 % (775/829, 95 % CI: 91,6–95,0), og spesifisiteten til referanseanalysen HPV-risiko var 91,9 % (762/829, 95 % CI: 89,9–93,6) (tabell 15). Den relative spesifisiteten til NeuMoDx HPV Assay sammenlignet med HPV-risikoanalysen var 1,02 med ikke-inferioritetstestverdi på $P < 0,0001$.

Tabell 14. Resultater for klinisk sensitivitet for prøver fra kvinner med bekreftet CIN2+ i SurePath-prøvetakingsmedium

Referansetest	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTALT
POS	97	1	98
NEG	1	7	8
TOTALT	98	8	106

Klinisk sensitivitet for NeuMoDx HPV Assay: 92,5 % (95 % CI 85,6–96,2)

Tabell 15. Resultater for klinisk spesifisitet for prøver fra kvinner med normal cytologi og ingen bekreftet CIN2+ i SurePath-prøvetakingsmedium

Referansetest	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTALT
POS	48	6	54
NEG	19	756	775
TOTALT	67	775	842

Klinisk spesifisitet for NeuMoDx HPV Assay: 93,5 % (95 % CI 91,6–95,0)

Klinisk reproduserbarhet

Reproduserbarheten innenfor laboratoriet og samsvaret mellom laboratorier for testen på kliniske prøver tatt i PreservCyt ble evaluert i henhold til de internasjonale retningslinjene for HPV-testkrav for screening av livmorhalskreft.¹⁶ Reproduserbarheten innenfor laboratoriet på livmorhalsprøver gjennom hele studien var 96,0 % (484/504, 95 % CI 94,3–97,4) med en kappaverdi (κ) på 0,90 (tabell 16). Resultater fra disse testtidspunktene ble deretter vurdert for samsvar med resultater fra et annet testingssted, og dette ga samsvar mellom laboratorier på 96,4 % (486/504, 95 % CI 94,8–97,7) med $\kappa=0,91$ og 94,4 % (476/504, 95 % CI 92,5–96,1) med $\kappa=0,86$ for henholdsvis de første og andre testtidspunktene (tabell 17).

Tabell 16. Reproduserbarhet innenfor laboratoriet over tid for NeuMoDx HPV Assay

NeuMoDx HPV Assay – testresultat 1	NeuMoDx HPV Assay – testresultat 2		
	NEG	POS	TOTALT
NEG	347	13	360
POS	7	137	144
TOTALT	354	150	504
Reproduserbarhet = 96,0 % (95 % CI 94,3–97,4), $\kappa=0,90$			

Tabell 17. Samsvar mellom laboratorier for NeuMoDx HPV Assay

NeuMoDx HPV Assay – ekstern test	NeuMoDx HPV Assay – internt testresultat 1			NeuMoDx HPV Assay – internt testresultat 2		
	NEG	POS	TOTALT	NEG	POS	TOTALT
NEG	355	13	368	347	21	368
POS	5	131	136	7	129	136
TOTALT	360	144	504	354	150	504
96,4 % samsvar (95 % CI 94,8–97,7), $\kappa=0,91$			94,4 % samsvar (95 % CI 92,5–96,1), $\kappa=0,86$			

REFERANSER

1. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, Snijders P, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189(1):12-9.
2. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(6):518-27.
3. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.
4. Snijders P, Steenbergen R, Heideman D, Meijer C. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J.Pathol.* 2006;208(2):152-64.
5. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Durst M, Schneider A, von Knebel DM. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307-13.
6. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S, Hovig E, Schneider A, von Knebel D, Durst M. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2514-22.
7. Horner S, DeFilippis R, Manuelidis L, DiMaio D. Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J.Virol.* 2004;78(8):4063-73.
8. Butz K, Ristriani T, Hengstermann A, Denk C, Scheffner M, Hoppe-Seyler F. siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* 2003;22(38):5938-45.
9. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
10. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, van den Brule A, Rozendaal L, Voorhorst F, Bezemer P, Verheijen R, Meijer C. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-1783.
11. Rijkaart D, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Bulkman N, Heideman D, Kenter G, Cuzick J, Snijders P, Meijer C. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13:78–88.
12. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, Hingmire S, Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar V, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw K. 2009. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* 360:1385–1394
13. Cubie H, Cuschieri K, Understanding HPV tests and their appropriate applications, *Cytopathology* 24 (5) (2013) 289–308.
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–99.
15. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) (2013)
16. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heideman D, Snijders P. 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int.J.Cancer* 124:516–520.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

VAREMERKER

NeuMoDx™ og NeuDry™ er varemerker som tilhører NeuMoDx Molecular, Inc.














Hamilton® er et registrert varemerke som tilhører Hamilton Company.

PreservCyt® er et registrert varemerke som tilhører Hologic, Inc.

SurePath™ er et varemerke som tilhører Becton Dickinson (BD).

Alle andre produktnavn, varemerker og registrerte varemerker som kan forekomme i dette dokumentet, tilhører respektive eiere.

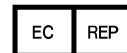
SYMBOLFORKLARING

R only	Reseptpliktig		Temperaturbegrensning
	Produsent		Må ikke gjenbrukes
	Medisinsk utstyr til <i>in vitro</i> -diagnostikk		Inneholder nok til <n> tester
	Autorisert representant i EU		Se bruksanvisningen
	Katalognummer		Forsiktig
	Partinummer		Biologiske risikoer
	Siste forbruksdato		CE-merke



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

Sponsor (AUS):
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australia



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Teknisk støtte / overvåkingsrapportering: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents