

REF 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip**R only**

ВНИМАНИЕ: Само за износ в САЩ

IVD За *инвитро* диагностика със системи NeuMoDx 288 и NeuMoDx 96 Molecular SystemВерсия в електронен формат е налична на www.qiagen.com/neumodx-ifu

Подробни указания ще намерите в Ръководството за оператора на NeuMoDx 288 Molecular System; ном. № 40600108

Подробни указания ще намерите в Ръководството за оператора на NeuMoDx 96 Molecular System; ном. № 40600317

ПРЕДВИДЕНА УПОТРЕБА

NeuMoDx HPV Assay, извършван на NeuMoDx 96 Molecular System и NeuMoDx 288 Molecular System (система(и) NeuMoDx System), представлява бърз автоматизиран *инвитро* диагностичен анализ с амплификация на нуклеинови киселини с PCR в реално време за качествено откриване на високорискови типове ДНК на човешки папиломавирус (Human Papillomavirus, HPV) в цервикални проби. Тестът конкретно идентифицира HPV 16 и HPV 18, като същевременно открива другите високорискови типове (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 и 68) при клинично значими нива на инфекция. Цервикални проби, които могат да бъдат тествани с NeuMoDx HPV Assay, включват взети от лекар цервикални проби с помощта на колекторно изделие тип четка/метла, запазена в PreservCyt® (HOLOGIC) и течна-базирана цитология SurePath™ (BD). Анализът е предвиден за употреба като първичен тест при скрининг на жени на възраст над 21 години за риск от цервикален (пред) карцином за определяне на необходимостта от направление за колпоскопия или други контролни процедури и като контролен тест за жени с резултати от тест с цитонамазка с атипични сквамозни клетки с неопределено значение (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) или нискостепенна сквамозна интраепителна лезия (Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion, LSIL) за определяне на необходимостта от направление за колпоскопия или други контролни процедури. Тази информация, заедно с оценката на лекуващия лекар на промените на цитологичната картина във времето, другите рискови фактори и професионалните указания, може да се използва като ориентир за работата с пациента.

Този продукт е предвиден за употреба от професионални потребители – например техници и лаборанти, обучени за работа с процедури за *инвитро* диагностика и молекулярно-биологични техники.

РЕЗЮМЕ И ОПИСАНИЕ

Цервикалният карцином и неговите прекурсорни лезии – цервикална интраепителна неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) – се причиняват от персистираща инфекция с високорисков тип човешки папиломавирус (Human Papillomavirus, HPV).¹⁻³ HPV са част от семейство Papillomaviridae и представляват малки двуверижни ДНК вируси. Размерът на кръговия геном е около 7,9 килобази. Идентифицирани са повече от 100 типа HPV, от които определени типове HPV, наречени високорискови HPV (High-Risk HPV, hrHPV) – например HPV 16 и 18 – се свързват с причината за лигавични лезии, които могат да прогресират до злокачествени образувания. Геномът на вируса съдържа ранни (Early, E) и късни (Late, L) гени, които съответно кодират необходимите протеини за ранните и късните стадии от жизнения цикъл на HPV. Генните продукти на E6 и E7 от типове hrHPV имат канцерогенни свойства и са необходими за злокачествената трансформация на клетката-приемник.⁴ Злокачествената прогресия често се свързва с вирусна интеграция в генома на клетката-приемник.⁵ Интеграцията води до прекъсване на вирусния геном в регион, който може да се простира от отворена рамка за четене E1 до L1.⁶ Това може да има последици за медираната с PCR амплификация на вирусна ДНК в тези региони. Тъй като не само иницирането, но и поддържането на трансформирания фенотип зависи от непрекъснатото изразяване на вирусните онкопротеини, вирусният регион E6/E7 неизменно се запазва във вирусно интегрираните геноми при цервикалните карциноми.^{6,7,8}

Цервикалният карцином е рядко срещано усложнение при инфекция с HPV; приблизителният риск от инфекция с hrHPV до края на живота е около 80%, но голямото мнозинство от инфекциите се изчистват от имунната система на приемника и не причиняват лезии.⁹ След изчистването на инфекция с HPV лезиите от CIN обикновено регресират.¹⁰

Тестването за ДНК на HPV осигурява по-добра защита срещу цервикален карцином и неговите прекурсорни лезии от CIN в сравнение с цитоморфологичния анализ (цитонамазка) на цервикални аликвотни части при първичен скрининг на жени на възраст над 30 години и при класифицирането на жени на възраст над 21 години с цервикална цитология с ASC-US или LSIL.¹¹⁻¹⁵ Първичен цервикален скрининг за HPV се провежда в няколко страни по света и са публикувани международни указания за изискванията за тестове за ДНК на HPV при първичен скрининг за цервикален карцином.¹⁶ NeuMoDx HPV Assay се прицелва в консервиран регион на ген E7 от генома на HPV, с което преодолява възможността за грешни отрицателни резултати при вирусна интеграция в генома на приемника.

ПРИНЦИПИ НА ПРОЦЕДУРАТА

Анализът NeuMoDx HPV Assay съчетава автоматизирано извличане на ДНК и амплификация/откриване с PCR в реално време. Цервикални проби се взимат в течен разтвор за цитологичен анализ и след това се прехвърлят в съвместима вторична епруветка за проби, етикетирани с баркод и поставени в NeuMoDx System. Системата NeuMoDx System автоматично аспирира аликвотна част от пробата за смесване с NeuMoDx Lysis Buffer 2 и реактивите, съдържащи се NeuMoDx Extraction Plate, за да започне обработката. Системата NeuMoDx System автоматизира и интегрира извличането на ДНК и концентрирането, подготовката на реактивите и амплификацията на нуклеинови киселини/откриването на прицелните секвенции на нуклеинови киселини с PCR в реално време. ДНК на β-глобин (β-globin, βG), която присъства във всяка правилно взета проба, служи за ендогенен контрол за обработката на аликвотни части и помага при следенето за наличие на инхибиращи вещества и проблеми в системата, обработката или реактивите. След зареждането на пробата и необходимите консумативи в NeuMoDx System не е необходима намеса на оператора.

NeuMoDx System автоматично извършва лизиране, извличане на ДНК и отстраняване на инхибитори. Отделените нуклеинови киселини се улавят от парамагнитни частици. Частиците със свързаната нуклеинова киселина се зареждат в NeuMoDx Cartridge, където несвързаните елементи се отмиват с NeuMoDx Wash Reagent. Свързаната ДНК след това се елуира с NeuMoDx Release Reagent. Системата The NeuMoDx System използва елуираната ДНК, за да рехидрати патентовани реактиви за амплификация NeuDy™, съдържащи всички компоненти, необходими за 40 цикъла на амплификация на 15 HPV цели (ако има такива), както и прицелната нуклеинова киселина за β-глобин. Това позволява едновременна амплификация и откриване както на прицелните, така и на контролните секвенции от ДНК. След разтварянето на сухите реактиви за PCR, NeuMoDx System накапва подготвената смес за PCR в една камера за PCR (за всяка отделна проба) на NeuMoDx Cartridge. Амплификацията и откриването на контролната и прицелната (ако има) секвенции се извършват в камерата за PCR. NeuMoDx Cartridge е конструирана да задържа ампликона след PCR, с което на практика се елиминира рискът от контаминация след амплификацията.

Амплифицираните прицелни нуклеинови киселини се определят в реално време с прилагане на химичен метод с хидролизна сонда (известен като TaqMan®), с използване на флуорогенни молекули от олигонуклеотидната сонда, специфични за ампликоните на съответните прицелни нуклеинови киселини. Сондите TaqMan се състоят от флуорофор, ковалентно свързан с край 5' на олигонуклеотидната сонда, и гасител в край 3'. Докато сондата е цяла, флуорофорът и гасителят са близо един до друг, което позволява на молекулата на гасителя да потисне флуоресценцията, излъчвана от флуорофора чрез резонансно предаване на енергия на Фьорстер (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

Сондите TaqMan са конструирани така, че да хибридизират в определен участък от ДНК, амплифициран със специфичен набор от праймери. Докато Taq ДНК полимеразата изтегля праймера и синтезира новата верига, действието на екзонуклеазата от край 5' до край 3' на Taq ДНК полимеразата разгражда хибридизираната към образца сонда. Разграждането на сондата отделя флуорофора и го отдалечава от гасителя, при което се преодолява гасещото действие поради FRET и се създава възможност за откриването на флуорофора. Полученият флуоресцентен сигнал, засечен от NeuMoDx System при PCR чрез апарата за циклична топлинна обработка, е право пропорционален на отделения флуорофор и е в корелация с наличното количество прицелна нуклеинова киселина.

Сонда TaqMan, белязана с флуорофор в край 5' и гасител в край 3', се използва за откриване на HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) и останалите клинично значими високорискови (High Risk, HR) типове („HPV Other“ (Други HPV); 530/555 nm). За откриване на β-глобин сондата TaqMan е белязана с друг флуоресцентен оцветител (585/610 nm) в край 5' и гасител в край 3'. Софтуерът на NeuMoDx System следи флуоресцентния сигнал, излъчван от сондите TaqMan в края на всеки амплификационен цикъл. Когато амплификацията приключи, софтуерът на NeuMoDx System анализира данните и съобщава резултат (POSITIVE (ПОЛОЖИТЕЛЕН)/NEGATIVE (ОТРИЦАТЕЛЕН)/INDETERMINATE (НЕОПРЕДЕЛЕН)/UNRESOLVED (НЕПОЛУЧЕН)/NO RESULT (НЯМА РЕЗУЛТАТ)).

РЕАКТИВИ/КОНСУМАТИВИ

Доставени материали

№	Съдържание	Единици на опаковка	Тест на единица	Теста на опаковка
617007	NeuMoDx HPV Test Strip Сухи реактиви за PCR, съдържащи специфични за HPV и βG сонда TaqMan® и праймери	6	16	96

Необходими, но непредоставени материали (предлагат се отделно от NeuMoDx)

№	Съдържание
100200	NeuMoDx Extraction Plate Сухи парамагнитни частици, литичен ензим и контролен β-глобин
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 връхчета (300 µL) с филтри
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II връхчета (1000 µL) с филтри

* Необходим за обработката на предварително обработени аликвотни части SurePath

Необходима апаратура

NeuMoDx 288 Molecular System [№ 500100] NeuMoDx 96 Molecular System [№ 500200]

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- NeuMoDx HPV Test Strip е предназначена само за *invitro* диагностика със системи NeuMoDx System.
- Не използвайте реактивите и консумативите след посочения срок на годност.
- Не използвайте реактиви, ако защитният им печат е скъсан или опаковката е повредена при доставката им.
- Не използвайте консумативи или реактиви с отворен или повреден защитен плик при получаването.
- Минималният обем от пробата за вторичните алиquotни части зависи от размера на епруветката/носача за епруветки с проби, както е описано по-долу. Обем, по-малък от посочения минимум, може да доведе до грешка „Quantity Not Sufficient“ (Недостатъчно количество).
- Употребата на проби, съхранявани при неподходящи температури или след указаните срокове за съхранение, може да даде невалидни или грешни резултати.
- Само проби SurePath, предварително обработени с Viral Lysis Buffer, могат да се използват на системи NeuMoDx Molecular System. Чистите проби могат да дадат невалидни или неоптимални резултати.
- До 20% изпаряване на пробата е наблюдавано на изследвания за валидиране, извършени за оценка на стабилността на пробите след зареждане в системата, поради високата летливост на средата PreservCyt за взимане на проби. Това не се очаква да се отрази неблагоприятно на резултатите за алиquotните части, но трябва да се има предвид, когато се подготвят алиquotни части за по-късна обработка. При предварително обработени SurePath не се наблюдава значително изпаряване.
- Контаминация с микроорганизми и дезоксирибонуклеаза (ДНКаза) на всички реактиви и консумативи трябва да се предотвратява. Препоръчва се използването на несъдържащи ДНКаза стерилни преносни пипети за еднократна употреба, когато се използват вторични епруветки. За всяка проба използвайте нова пипета.
- За да предотвратите замърсяване, не пипайте NeuMoDx Cartridge след амплификацията. В никакъв случай не изваждайте касетите NeuMoDx Cartridge от съда за биорискови отпадъци (NeuMoDx 288 Molecular System) или от кошчето за биорискови отпадъци (NeuMoDx 96 Molecular System). NeuMoDx Cartridge е конструирана за предотвратяване на замърсяване.
- В лабораториите, в които се извършват и тестове с PCR с отворени епруветки, трябва да се вземат мерки против контаминация на NeuMoDx HPV Test Strip, допълнителните консумативи и реактиви, необходими за тестването, личните предпазни средства, като ръкавиците и лабораторните престилки, и NeuMoDx System.
- Чисти ръкавици от нитрилен каучук без талк следва да се носят при боравенето с реактиви и консумативи за NeuMoDx. Трябва да се внимава да не се докосва горната повърхност на NeuMoDx Cartridge, повърхността на запечатващото фолио на NeuMoDx HPV Test Strip и NeuMoDx Extraction Plate или горната повърхност на NeuMoDx Lysis Buffer 2; при боравенето с консумативите и реактивите могат да се докосват само страничните повърхности.
- Информационни листове за безопасност (ИЛБ) са предоставени за всеки съответен реактив (ако е необходимо) на www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- След извършване на теста измивайте грижливо ръцете си.
- Не пипетирайте с уста. Не пушете, не пийте и не се хранете на места, на които се борави с проби или реактиви.
- С пробите винаги трябва да се борави като с инфекциозни и в съответствие с процедурите за безопасност в лабораторията като описаните в *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ и в документ M29-A4 на CLSI.¹⁸
- Изхвърляйте неизползваните реактиви и отпадъците в съответствие с националните, федералните, регионалните, държавните и местните разпоредби.
- Само за еднократна употреба.

СЪХРАНЕНИЕ, БОРАВЕНЕ И СТАБИЛНОСТ НА ПРОДУКТИТЕ

- Тест-лентите NeuMoDx HPV Test Strip са стабилни в първичната опаковка до посочения срок на годност на фабричния етикет на продукта, когато се съхраняват при температури в диапазона 15 – 23 °C.
- Не зареждайте отново продукт за тестове, който е бил зареден преди това в *друга* NeuMoDx System.
- След като бъде заредена, NeuMoDx HPV Test Strip може да остане в NeuMoDx System 14 дни. Оставаният срок на годност на заредените тест-ленти се проследява от софтуера и се съобщава на потребителя в реално време. Системата ще събщи, когато трябва да се извади тест-лента, използвана по-дълго от допустимия срок.

ВЗИМАНЕ, БОРАВЕНЕ, СЪХРАНЕНИЕ И ПРЕНАСЯНЕ НА ПРОБИ

1. NeuMoDx HPV Assay е предвиден за употреба с алиquotни части, получени от цервикални проби. Валидираните среди за взимане на цервикални проби са PreservCyt и SurePath. Спазвайте инструкциите на производителя на изделието за взимане на проби при подготовката и съхранението.
2. Пробите SurePath трябва да са обработени предварително преди употреба при спазване на конкретните инструкции по-долу.
3. **За правилната работа на системата извадените от хладилник алиquotни части трябва да се темперират до стайна температура поне 30 минути преди обработката.**

- Подготвените цервикални проби могат да се съхраняват в NeuMoDx System до 24 часа преди обработката. Ако е необходимо повече време за съхранение, се препоръчва пробите да се съхраняват, както следва:
Цервикални проби в **PreservCyt**:
 - До 6 седмици след вземане на пробата, когато се съхранява при температури в диапазона 15 – 25 °C
 - До 3 месеца след вземане на пробата, когато се съхранява при температури в диапазона 2 – 8 °C
 - До 8 години, когато се съхраняват при -80 °C. Ако пробите са замразени, ги оставете да се размразят напълно при стайна температура (15 – 30 °C) и развъртете аликвотната част, за да се разпредели равномерно.Цервикални проби в **SurePath**:
 - До 30 дни след вземане на пробата, когато се съхранява при температури в диапазона 2 – 30 °C
 - До 180 дни след вземане на пробата, когато се съхранява при температури в диапазона 2 – 8 °C
 - До 180 дни, когато се съхраняват при -20 °C. Ако пробите са замразени, ги оставете да се размразят напълно при стайна температура (15 – 30 °C) и развъртете аликвотната част, за да се разпредели равномерно.
- Ако се налага транспортиране на проби, те трябва да бъдат опаковани и етикетирани в съответствие с действащите държавни и/или международни разпоредби.
- Поставяйте ясни и четливи етикети на пробите, като посочите, че те са за тестване за HPV.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Подготовка на теста – PRESERVCYT

- Поставете етикета с баркода за пробата на епруветка за проби, съвместима с NeuMoDx System.
- Поставете епруветката с баркода в носача за епруветки с проби и извадете запушалката преди зареждането в NeuMoDx System.
- Отделете аликвотна част от пробата, като спазвате посочените по-долу обеми за аликвотни части **PreservCyt**:
 - Носач за епруветки с проби (за 32 епруветки): диаметър от 11 mm до 14 mm и височина от 60 mm до 120 mm; минимален обем проба в епруветката = 400 µL
 - Носач за епруветки с проби (за 24 епруветки): диаметър от 14,5 mm до 18 mm и височина от 60 mm до 120 mm; минимален обем проба в епруветката = 850 µL
 - Носач за епруветки с проби с малък обем (за 32 епруветки): 1,5-mL епруветка с конично дъно за микроцентрифуга; минимален обем проба в епруветката = 250 µL

Подготовка на теста – SUREPATH

- Обработете предварително пробата SurePath с 1:1 обем NeuMoDx Viral Lysis Buffer и смесете добре. Използвайте подходящ обем, за да се спазва минималният обем от проба, дефиниран по-долу.
- Инкубирайте при 90 °C в продължение на 20 минути, след което оставете да се уравни до стайна температура преди да продължите.
- Поставете етикета с баркода за пробата на епруветка за проби, съвместима с NeuMoDx System.
- Поставете епруветката с баркода в носача за епруветки с проби и извадете запушалката преди зареждането в NeuMoDx System.
- Отделете аликвотна част от пробата, като спазвате посочените по-долу обеми за аликвотни части **SurePath**:
 - Носач за епруветки с проби (за 32 епруветки): диаметър от 11 mm до 14 mm и височина от 60 mm до 120 mm; минимален обем проба в епруветката = 450 µL
 - Носач за епруветки с проби (за 24 епруветки): диаметър от 14,5 mm до 18 mm и височина от 60 mm до 120 mm; минимален обем проба в епруветката = 800 µL
 - Носач за епруветки с проби с малък обем (за 32 епруветки): 1,5-mL епруветка с конично дъно за микроцентрифуга; минимален обем проба в епруветката = 300 µL

Работа с NeuMoDx System

Подробни указания ще намерите в Ръководствата за оператора на NeuMoDx 288 и 96 Molecular System (ном. № 40600108 и 40600317)

- Заредете заявката за теста в NeuMoDx System в зависимост от избрания вид проби.
 - Аликвотни части PreservCyt се тестват чрез определяне на пробата като „Cytology“ (Цитология).
 - Предварително обработени аликвотни части SurePath се тестват чрез определяне на пробата като „UserSpecified1“.

Ако не е определено в заявката за теста, по подразбиране ще се използва вид проба PreservCyt.

- Заредете един или повече носачи за тест-ленти NeuMoDx System с NeuMoDx HPV Test Strip и използвайте сензорния екран, за да заредите носачите за тест-ленти в NeuMoDx System.
- Ако получите указание от софтуера на NeuMoDx System, добавете необходимите консумативи в носачите за консумативи на NeuMoDx System и използвайте сензорния екран, за да заредите носачите в NeuMoDx System.

4. Ако получите указание от софтуера на NeuMoDx System, сменете NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, изпразнете бутилката с отпадъци от запълването, съда за биорискови отпадъци (само за NeuMoDx 288 Molecular System), кошчето за отпадъци от връхчетата (само за NeuMoDx 96 Molecular System) или кошчето за биорискови отпадъци (само за NeuMoDx 96 Molecular System), ако е необходимо.
5. Заредете епруветките с проби в носач за епруветки с проби и извадете запушалките от всички епруветки.
6. Поставете носача за епруветки с проби на полицата на автоматичното зареждащо устройство и използвайте сензорния екран, за да заредите носача(ите) в NeuMoDx System. Това ще стартира обработката на заредените проби за посочените тестове, стига в системата да има валидна заявка за теста.

ОГРАНИЧЕНИЯ

1. NeuMoDx HPV Test Strip може да се използва само на системи NeuMoDx System.
2. Работните характеристики на NeuMoDx HPV Test Strip са установени за употреба с аликвотни части, получени от цервикални проби (намазки) в PreservCyt, SurePath или равностойна цитологична среда. Употребата на NeuMoDx HPV Test Strip с други източници не е проверена и работните характеристики не са известни за други видове проби или среди за вземане.
3. Само проби SurePath, предварително обработени с Viral Lysis Buffer, могат да се използват на системи NeuMoDx Molecular System. Чистите проби могат да дадат невалидни или неоптимални резултати.
4. Тъй като откриването на HPV зависи от количеството на тъканта в аликвотната част, надеждните резултати зависят от правилното взимане, боравене и съхранение на пробите.
5. Грешни резултати от тестовете могат да се получат от неправилно взимане, боравене и съхранение на проби, техническа грешка или обръкване на епруветки с проби. Освен това грешни отрицателни резултати могат да се получат, защото броят на вирусните частици в аликвотната част е под границата на откриването на NeuMoDx HPV Assay.
6. С NeuMoDx System може да работи само персонал, обучен в употребата на NeuMoDx System.
7. Ако не се амплифицират прицелните нуклеинови киселини както за HPV, така и за β -глобин, ще бъде съобщен невалиден резултат (Indeterminate (Неопределен), No Result (Няма резултат) или Unresolved (Неполучен)) и тестът трябва да се повтори.
8. Положителен резултат не означава непременно наличие на жизнеспособен HPV. Положителен резултат обаче говори за вероятно наличие на ДНК на HPV.
9. Делеции или мутации в консервираните региони, в които се прицелва NeuMoDx HPV Assay, могат да повлияят на откриването и да доведат до грешен резултат.
10. Резултатите от NeuMoDx HPV Assay трябва да се използват в допълнение към клиничните наблюдения и останалата информация, с която лекарят разполага.
11. За да се предотврати замърсяване, се препоръчва спазване на добрата лабораторна практика, включително смяната на ръкавиците преди боравене с проба от пациент.

ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Достъпните резултати може да се разглеждат и отпечатват от раздела „Results“ (Резултати) в прозореца „Results“ (Резултати) на сензорния екран на NeuMoDx System. Резултатите от NeuMoDx HPV Assay се генерират автоматично от софтуера на NeuMoDx System с алгоритъм за взимане на решение и параметри за обработка на резултатите, посочени във файла с дефиниция за анализа NeuMoDx HPV (HPV ADF). Резултатът от NeuMoDx HPV Assay може да бъде съобщен като Negative (Отрицателен), Positive (Положителен), Indeterminate (Неопределен) (IND), No Result (Няма резултат) (NR) или Unresolved (Неполучен) (UNR) според състоянието на амплификацията на прицелните нуклеинови киселини и контрола за обработката на аликвотни части. Резултати се съобщават според алгоритъма за взимане на решение във файла с дефиниция за анализа (Assay Definition File, ADF), резюмиран в *Таблица 1* по-долу.

Праговете на Ct за всяка от прицелните нуклеинови киселини са установени и са представени в *Таблица 2* по-долу, за да се проверят с клиничната значимост на анализа. Може да съществуват сценарии, в които се наблюдава прицелна амплификационна крива, но се съобщава отрицателен резултат. Това известяване съответства с обработката на резултата и cut-off критериите, валидирани чрез NeuMoDx.

Резултатите, съобщени от теста NeuMoDx HPV, трябва да бъдат оценени от лекар в контекста на други констатации.

Таблица 1. Резюме на алгоритъм за взимане на решение на анализа HPV

РЕЗУЛТАТ	HPV 16	HPV 18	Други HPV	КОНТРОЛА НА ОБРАБОТКАТА (BG)
POSITIVE (ПОЛОЖИТЕЛЕН)	AMPLIFIED (ИМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)
POSITIVE (ПОЛОЖИТЕЛЕН)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	AMPLIFIED (ИМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)
POSITIVE (ПОЛОЖИТЕЛЕН)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)	AMPLIFIED (ИМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	N/A^ (НЕ Е ПРИЛОЖИМО)
NEGATIVE (ОТРИЦАТЕЛЕН)	NOT AMPLIFIED (НЯМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	NOT AMPLIFIED (НЯМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	NOT AMPLIFIED (НЯМА АМПЛИФИКАЦИЯ)	AMPLIFIED (ИМА АМПЛИФИКАЦИЯ)
IND (НЕОПРЕДЕЛЕН)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Няма амплификация, Установена е грешка в системата, Обработката на аликвотни части е приключена)			
IND (НЕОПРЕДЕЛЕН)/NR (НЯМА РЕЗУЛТАТ)*	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Няма амплификация, Установена е грешка в системата, Обработката на аликвотни части е прекратена)			
UNR (НЕПОЛУЧЕН)	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (НЯМА АМПЛИФИКАЦИЯ, Няма отбелязани грешки в системата)			

* Флаг No Result (Няма резултат) се съобщава само при софтуер на NeuMoDx System с версия от 1.8 нагоре.

^ N/A = Не е приложимо

Таблица 2. Cut-Off стойности на Ct за обявяване на положителен резултат

РЕЗУЛТАТ	HPV 16	HPV 18	Други HPV	КОНТРОЛА НА ОБРАБОТКАТА (BG)
ПОЛОЖИТЕЛЕН	33	33	30	N/A*

* N/A = Не е приложимо

Контрол на качеството

В местните разпоредби обикновено се посочва, че лабораторията отговаря за процедурите за вътрешен качествен контрол, чрез които се следи точността и прецизността на цялостния аналитичен процес, и трябва да установи броя, вида и честотата на тестването на контролните материали с проверени спецификации за работни характеристики за немодифицирана одобрена тестова система.

Дефинирани от потребителя (външни) контроли

- Трябва да бъдат избрани подходящи дефинирани от потребителя контроли и да бъдат валидирани в лаборатория според местните указания. Имайте предвид, че дефинираните от потребителя контроли трябва да отговарят на същите изисквания за минимален обем като посочените по-горе за клиничните аликвотни части според размера на носача за епруветки с проби.
- Когато обработвате дефинирани от потребителя контроли, поставяйте етикетирани контроли в носача за епруветки с проби и използвайте сензорния екран, за да заредите носача в NeuMoDx System от полицата на автоматичното зареждащо устройство. След като бъдат дефинирани, NeuMoDx System ще разпознае баркодовете и ще започне да обработва контролите.
- Препоръчва се потребителите да обработват по един набор положителни и отрицателни дефинирани от потребителя контроли на всеки 24 часа.
- Положителен резултат от теста, съобщен за аликвотна част с отрицателна дефинирана от потребителя контрола, може да означава проблем с контаминация на пробата. Съвети за отстраняване на проблеми ще намерите в *Ръководството за оператора на NeuMoDx 288 или 96 Molecular System*.
- Отрицателен резултат, съобщен за аликвотна част с положителна дефинирана от потребителя контрола, може да означава проблем с реактив или NeuMoDx System. Съвети за отстраняване на проблеми ще намерите в *Ръководството за оператора на NeuMoDx 288 или 96 Molecular System*.

Контрола (вътрешна) за обработката на алиquotните части

β-глобин (βG) служи за ендogenous вътрешен контрол, тъй като присъства в правилно взетите цервикални намазки. Прицелната нуклеинова киселина на βG преминава през цялата процедура за извличане на нуклеинови киселини и амплификация с PCR в реално време с всяка алиquotна част и също така служи за проверка на качеството на алиquotните части. Специфичните за βG праймери и сонда са включени във всяка NeuMoDx HPV Test Strip, заедно с праймерите и сондите за множеството прицелните нуклеинови киселини за HPV, за да позволят откриването на βG с прицелната ДНК на HPV (ако има) чрез мултиплексна PCR. Откриването на амплификация на βG позволява на софтуера на NeuMoDx System да следи ефективността на взимането на пробите и процедурите за извличане и амплификация с PCR на ДНК.

Контроли за система(и) NeuMoDx System

Системата(ите) NeuMoDx System извършва(т) различни вътрешни апаратни контроли, както следва:

1. Преди да започне PCR, NeuMoDx System автоматично извършва „FILL CHECK“ (ПРОВЕРКА НА ЗАПЪЛВАНЕТО), за да бъде сигурно, че камерата за PCR е пълна с разтвор и съдържа достатъчно количество флуоресцентна сонда.
2. Софтуерът на NeuMoDx System непрекъснато следи датчиците и изпълнителните механизми в системата, за да осигури нейната безопасна и ефективна работа.
3. Използват се различни режими за възстановяване след грешки във флуидните системи с активно следене на операциите за аспириране и накапване, за да бъде сигурно, че системата ще може безопасно и ефективно да приключи обработката на всички алиquotни части или да изведе съответен код на грешка.
4. NeuMoDx System има възможност за автоматично изпълнение на Rerun (Повторна обработка)/Repeat (Повторение), която крайният потребител може да избере, за да бъде сигурно, че при INVALID (НЕВАЛИДЕН) резултат автоматично ще се извърши повторна обработка за минимално забавяне на съобщаването на резултатите.

Невалидни резултати

Ако NeuMoDx HPV Assay, извършен на NeuMoDx System, не даде валиден резултат, той ще бъде съобщен като Indeterminate (Неопределен) (IND), Unresolved (Неполучен) (UNR) или No Result (Няма резултат) (NR) според вида на възникналата грешка.

Резултат IND ще се съобщи, ако бъде установена грешка в NeuMoDx System по време на обработката на алиquotната част. Ако бъде съобщен резултат IND, се препоръчва повторно тестване.

Резултат UNR ще се съобщи, ако не бъде открита валидна амплификация на ДНК на HPV или βG, което означава евентуален проблем в реактивите или наличие на инхибитори. Ако бъде съобщен резултат UNR, повторното тестване е препоръчителната първа стъпка. Ако и повторното тестване е неуспешно, разреждане на пробата може да се използва за смекчаване на ефектите от евентуално инхибиране на алиquotната част.

Резултат NR ще се съобщи, ако обработката на алиquotни части е прекратена поради грешка в системата. Ако бъде съобщен резултат NR, се препоръчва повторно тестване. Този флаг се съобщава само при софтуер на NeuMoDx с версия от 1.8 нагоре. При по-ниските версии на софтуера тази грешка се съобщава като IND.

РАБОТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Аналитична чувствителност

Границата на откриване (Limit of Detection, LoD) е определена с последователна тройна серия разреждания на gBlock (двуверижни блокове от геномна ДНК), съдържащи региона на ампликона от всички прицелни типове HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) и β-глобин. Всяка серия разреждания от шест елемента е подготвена на фон от 2000 ng/mL човешка ДНК (освен β-глобин) и концентрацията е тествана 45 пъти. Резултатите от изследването за определяне на LoD с анализ на процента на съвпаденията 95% са представени в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3. Граница на откриване (Limit of Detection, LoD) на NeuMoDx HPV Assay на 15 типа hrHPV и гена на β-глобин

Прицелна	Граница на откриване (копия/mL)
HPV 16	8230
HPV 18	2743
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-глобин	74 074

Аналитична специфичност

Аналитичната специфичност на NeuMoDx HPV Assay е определена спрямо ДНК на неприцелни геноми на HPV (*таблица 4*) при 1×10^6 копия/mL и спрямо потенциално патогенните вагинални микроорганизми, представени в *Таблица 5*, при 1×10^6 CFU/mL или 1×10^5 PFU/mL. Анализът не демонстрира кръстосана реактивност с неприцелните типове HPV 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82, 85 или микроорганизмите. Положителни резултати за „HPV Other“ (Други HPV) са наблюдавани при HPV 70 – вероятно поради високата хомология на секвенциите между типове 39, 68 и 70 – и последващо изследване с титруване показва, че този тип може да се открие при $\geq 4,12 \times 10^6$ копия/mL. HPV 70 се счита за вероятно канцерогенен въз основа на епидемиологични, филогенетични и функционални изследвания.

Таблица 4. Неприцелните типове HPV са оценени за кръстосана реактивност

Неприцелни генотипове HPV	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

Таблица 5. Микроорганизми, оценени за кръстосана реактивност

Микроорганизъм		
Аденовирус*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Вирус на Epstein-Barr	<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>	Вирус херпес симплекс 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Вирус херпес симплекс 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Цитомегаловирус	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum</i> **	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

* тестване при 1×10^5 (TCID₅₀)/mL

** анализ с компютърна симулация

Аналитична възпроизводимост

Аналитичната възпроизводимост на NeuMoDx HPV Assay е оценена със същия набор от данни като използвания за изследването за определяне на границата на откриване. Аликвотните части са тествани при $3 \times \text{LoD}$ на 3 различни системи NeuMoDx Molecular System, 1 система N288 и 2 системи N96 с 3 различни партиди тест-ленти NeuMoDx HPV Test Strip. Данните демонстрират отлична възпроизводимост като цяло, с максимален CV 3,0% за всеки тестван генотип, както се вижда от *Таблица 6*. Същият набор от данни е използван и за демонстриране на възпроизводимостта между различни партиди реактиви и системи, както се вижда от *Таблица 7*.

Таблица 6. Тествани генотипове hrHPV

Прицелна	Прицелна концентрация	копия/mL	Процент съвпадения	Общ CV
β-глобин	3 × LoD	222 222	100% (45/45)	1,8%
HPV 16		24 691	100% (44/44)	1,3%
HPV 18		8230	100% (45/45)	1,3%
HPV 31		74 074	100% (45/45)	1,3%
HPV 33		222 222	100% (45/45)	1,6%
HPV 35		222 222	100% (45/45)	0,8%
HPV 39		222 222	100% (45/45)	1,4%
HPV 45		222 222	100% (45/45)	1,5%
HPV 51		222 222	100% (45/45)	1,8%
HPV 52		666 667	97,8% (44/45)	3,0%
HPV 56		222 222	100% (45/45)	1,3%
HPV 58		666 667	100% (44/44)	2,4%
HPV 59		666 667	100% (45/45)	2,5%
HPV 66		222 222	100% (45/45)	1,8%
HPV 67		222 222	100% (45/45)	1,4%
HPV 68		2 000 000	100% (45/45)	2,9%

Таблица 7. Възпроизводимост между различни партиди и системи

Прицелна	CV между различни партиди			CV между различни системи		
	Партида 1	Партида 2	Партида 3	Система 1 (N96)	Система 2 (N288)	Система 3 (N96)
β-глобин	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%

Интерфериращи вещества

Във фабрикувани аликвотни части с PreservCyt е добавен рекомбинантен бакуловирус с региони на ампликона на HPV 16, 18, 51 и β -глобин при 1000 копия/mL и веществата, изброени в Таблица 8. Нито един от агентите не оказва съществено инхибиращо въздействие върху работните характеристики на анализа.

Таблица 8. Тествани потенциално интерфериращи вещества

	Вещество	Концентрация
Ендогенни	Цяла кръв (човешка)	1% (обем/обем)
	Левкоцити	10 ⁶ клетки/mL
	Муцин	1% (обем/обем)
Екзогенни	Дамски душ	1% (обем/обем)
	Противогъбичен крем	1% (тегло/обем)
	Спермицид	1% (тегло/обем)
	Вагинален лубрикант	1% (тегло/обем)
	Дамски спрей	1% (обем/обем)
	Противозачатъчна пяна	1% (тегло/обем)

Стабилност на аликвотните части след зареждане в апарата

Контрола на рекомбинантен бакуловирус, съдържаща прицелните аминокиселини за HPV 16, 18, 51 и β -глобин е добавена среда за вземане на проби или SurePath или PreservCyt при около 3x LOD cp/mL, и е обработена с помощта на NeuMoDx HPV Assay. В края на обработката, всички епруветки за положителни и отрицателни проби са оставени върху работния плот на системата в продължение на 4, 8 и 24 часа, след което са тествани повторно. Очакваният резултат във всеки един момент от времето е POSITIVE (ПОЛОЖИТЕЛЕН) за всички цитологични проби с добавена прицелна нуклеинова киселина и NEGATIVE (ОТРИЦАТЕЛЕН) (за всички прицелни нуклеинови киселини) в цитологичните проби, в които не е добавена прицелна нуклеинова киселина. Пълно съответствие с очаквания резултат се наблюдава в момента от времето на 24 час, което демонстрира стабилност за 24 часа след зареждане в апарата за тестването с NeuMoDx HPV Assay. Резултатите са резюмирани в Таблица 9 по-долу. Аликвотните части PreservCyt имат до 20% изпаряване при съхранение в системата в продължение на 24 часа, но не оказва влияние върху прицелните нуклеинови киселини при тестваните концентрации.

Таблица 9. Обобщени данни за стабилността на аликвотните части след зареждане в апарата

Стабилност на пробите в апаратурата	Прицелна	PreservCyt		SurePath	
		T ₀	24 часа	T ₀	24 часа
		% съответствие	% съответствие	% съответствие	% съответствие
Положителен набор	HPV 16	100%	100%	100%	100%
	HPV 18	100%	100%	100%	100%
	Други HPV	100%	100%	100%	100%
	β -глобин	100%	100%	100%	100%
Отрицателен набор	Отрицателна (само β -глобин)	100%	100%	100%	100%

Клинични характеристики – среда за вземане на проби PreservCyt

Клиничната чувствителност и специфичност на NeuMoDx HPV Assay за цервикална интраепителна неоплазия от 2-ра или по-висока степен (CIN2+) в цервикални проби, взети в PreservCyt, са оценени с анализ за потвърждаване на характеристики, не по-лоши от тези на еталонния анализ (т.е. високорискови HPV GP5+/6+-PCR-EIA), по международните указания за изискванията за тестове за HPV при скрининг за цервикален карцином.¹⁶ Използван е формат на изследването с контрол на случаите и са тествани 67 аликвотни части от жени на възраст над 30 години с хистологично потвърдени CIN2+ (т.е. случаи; Таблица 10). За клиничната специфичност са тествани 823 последователно взети аликвотни части за цитологичен анализ от скрининговия контингент жени с нормална цитология и без признаци на CIN2+ в рамките на 2 години след контролното изследване (т.е. контроли). Общият процент успешни резултати с NeuMoDx HPV Assay е 99,4% (818/823), както е показано в Таблица 11. Клиничната чувствителност на NeuMoDx HPV Assay за CIN2+ е 92,5% (62/67; 95% ДИ: 83,3 – 96,9), а клиничната специфичност за CIN2+ е 95,6% (782/818; 95% ДИ: 92,2 – 97,6) – и двете характеристики са не по-лоши от тези на еталонния анализ GP5+/6+-PCR-EIA (съответно $P = 0,02$ и $P < 0,0001$).

Таблица 10. Резултати за клиничната чувствителност при аликвотни части от жени на възраст над 30 години с потвърдена CIN2+

Еталонен тест	NeuMoDx HPV Assay		
	POS (Пол.)	NEG (Отр.)	TOTAL (Общо)
POS (Пол.)	61	2	63
NEG (Отр.)	1	3	4
TOTAL (Общо)	62	5	67
Клинична чувствителност на NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (95% ДИ: 83,3 – 96,9)			

Таблица 11. Резултати за клиничната специфичност при аликвотни части от жени с нормална цитология и без потвърдена CIN2+

Еталонен тест	NeuMoDx HPV Assay		
	POS (Пол.)	NEG (Отр.)	TOTAL (Общо)
POS (Пол.)	28	19	47
NEG (Отр.)	8	763	771
TOTAL (Общо)	36	782	818
Клинична специфичност на NeuMoDx HPV Assay: 95,6% (95% ДИ: 92,2 – 97,6)			

При жените на възраст под 30 години са тествани 173 течни аликвотни части за цитологичен анализ от пациентки на амбулаторна клиника. Процентът успешни резултати на NeuMoDx HPV Assay е 98,3% (170/173) (Таблица 12). Чувствителността за CIN3+ на NeuMoDx HPV Assay е 91,1% (41/45; 95% ДИ: 78,6 – 96,6), а специфичността за CIN3+ е 51,2% (64/125; 95% ДИ: 42,5 – 60,0). Стойностите за относителната чувствителност и специфичност спрямо QIAScreen HPV PCR Test са съответно 1,03 и 1,10.

Таблица 12. Работни характеристики на NeuMoDx HPV Assay и QIAScreen HPV PCR Test при жени на възраст под 30 години, разпределени по хистология

Хистология	QIAScreen HPV PCR Test	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG (Отр.)	POS (Пол.)	TOTAL (Общо)
<= CIN1	NEG (Отр.)	53	1	54
	POS (Пол.)	6	43	49
	TOTAL (Общо)	59	44	103
CIN2	NEG (Отр.)	4	-	4
	POS (Пол.)	1	17	18
	TOTAL (Общо)	5	17	22
CIN3+	NEG (Отр.)	4	1	5
	POS (Пол.)	-	40	40
	TOTAL (Общо)	4	41	45
OVERALL (ОБЩО)	NEG (Отр.)	61	2	63
	POS (Пол.)	7	100	107
	TOTAL (Общо)	68	102	170

При жени с ASC-US или LSIL клиничната чувствителност за CIN2+ е 91,7% (11/12; 95% ДИ: 58,7 – 98,8), а клиничната специфичност за CIN2+ е 75,0% (15/20; 95% ДИ: 52,2 – 89,2) (Таблица 13).

Таблица 13. Работни характеристики на NeuMoDx HPV Assay и резултат от еталонния тест при жени с цитология с ASC-US/LSIL, разпределени по хистология

Хистология	Еталонен анализ	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG (Отр.)	POS (Пол.)	TOTAL (Общо)
<= CIN1	NEG (Отр.)	13	-	13
	POS (Пол.)	2	5	7
	TOTAL (Общо)	15	5	20
CIN2	NEG (Отр.)	-	-	-
	POS (Пол.)	-	6	6
	TOTAL (Общо)	-	6	6
CIN3+	NEG (Отр.)	1	-	1
	POS (Пол.)	-	5	5
	TOTAL (Общо)	1	5	6
OVERALL (ОБЩО)	NEG (Отр.)	14	-	14
	POS (Пол.)	2	16	18
	TOTAL (Общо)	16	16	32

Клинични характеристики – среда за вземане на проби SurePath

Клиничната чувствителност и специфичност на NeuMoDx HPV Assay за откриване на CIN2+ се определя с помощта на 948 цервикални проби, взети чрез цитонамазка, взети в среда SurePath с помощта на конструкция с изследване за контрол на случаите. Относителната чувствителност и специфичност за CIN2+ на NeuMoDx HPV Assay в сравнение с клинично валидиран референтен анализ (т.е. анализ за риск от HPV) се определя на базата на статистическия метод на „тест за неинфериорност“.

Клиничната чувствителност се определя с използване на 106 аликвотни части от жени, диагностицирани с хистологично потвърдено състояние на CIN2+ (т.е. случаи). Средната възраст на жените е 38 (диапазон 30 – 58) години. Определено е, че чувствителността на NeuMoDx HPV Assay е 92,5% (98/106; 95% ДИ: 85,6 – 96,2) и е равна на тази от референтния анализ за риск от HPV (Таблица 14). Относителната чувствителност на NeuMoDx HPV Assay в сравнение с анализа за риск от HPV е 1,00 с стойност от теста за неинфериорност P=0,0009.

Клиничната специфичност е определена на базата на 842 взети LBC аликвотни части (SurePath) от скрининговата популация от жени с нормална цитология и без доказателства за CIN2+ в рамките на 2 години проследяване. Средната възраст на жените е 43 (диапазон 30 – 59) години и 98,6% (935/948) от тестваните аликвотни части са валидни. Специфичността на NeuMoDx HPV Assay е 93,5% (775/829; 95% ДИ: 91,6 – 95,0), а тази на референтния анализ за риск от HPV е 91,9% (762/829; 95% ДИ: 89,9 – 93,6) (Таблица 15). Относителната специфичност на NeuMoDx HPV Assay в сравнение с анализа за риск от HPV е 1,02 със стойност от теста за неинфериорност P<0,0001.

Таблица 14. Резултати за клинична чувствителност от аликвотни части от жени с потвърдена CIN2+ в среда за вземане на проби SurePath

Еталонен тест	NeuMoDx HPV Assay		
	POS (Пол.)	NEG (Отр.)	TOTAL (Общо)
POS (Пол.)	97	1	98
NEG (Отр.)	1	7	8
TOTAL (Общо)	98	8	106
Клинична чувствителност на NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (95% ДИ: 85,6 – 96,2)			

Таблица 15. Резултати за клиничната специфичност при алиquotни части от жени с нормална цитология и без потвърдена CIN2+ в среда за вземане на проби SurePath

Еталонен тест	NeuMoDx HPV Assay		
	POS (Пол.)	NEG (Отр.)	TOTAL (Общо)
POS (Пол.)	48	6	54
NEG (Отр.)	19	756	775
TOTAL (Общо)	67	775	842
Клинична специфичност на NeuMoDx HPV Assay: 93,5% (95% ДИ: 91,6 – 95,0)			

Клинична възпроизводимост

Вътрешнолабораторната възпроизводимост и вътрешнолабораторното съответствие на резултатите от теста на клинични проби, взети в PreservCyt, са оценени по международните указания за изискванията за тестове за HPV при скрининг за цервикален карцином.¹⁶ Вътрешнолабораторната възпроизводимост на цервикални проби за периода на изследването е 96,0% (484/504; 95% ДИ: 94,3 – 97,4) със стойност на капа (κ) 0,90 (Таблица 16). Резултатите от тези моменти от тестването след това са оценени за съответствие с резултатите, получени в друга лаборатория, при което е отчетено съответствие на резултатите между различни лаборатории 96,4% (486/504; 95% ДИ: 94,8 – 97,7) с $\kappa = 0,91$ и 94,4% (476/504; 95% ДИ: 92,5 – 96,1) с $\kappa = 0,86$ съответно за първия и втория момент от тестването (Таблица 17).

Таблица 16. Вътрешнолабораторна възпроизводимост във времето на NeuMoDx HPV Assay

Тестови резултат 1 от NeuMoDx HPV Assay	Тестови резултат 2 от NeuMoDx HPV Assay		
	NEG (Отр.)	POS (Пол.)	TOTAL (Общо)
NEG (Отр.)	347	13	360
POS (Пол.)	7	137	144
TOTAL (Общо)	354	150	504
Възпроизводимост = 96,0% (95% ДИ: 94,3 – 97,4); $\kappa = 0,90$			

Таблица 17. Съответствие на резултатите между различни лаборатории на NeuMoDx HPV Assay

NeuMoDx HPV Assay – външен тест	NeuMoDx HPV Assay – резултат от вътрешен тест 1			NeuMoDx HPV Assay – резултат от вътрешен тест 2		
	NEG (Отр.)	POS (Пол.)	TOTAL (Общо)	NEG (Отр.)	POS (Пол.)	TOTAL (Общо)
NEG (Отр.)	355	13	368	347	21	368
POS (Пол.)	5	131	136	7	129	136
TOTAL (Общо)	360	144	504	354	150	504
96,4% съответствие (95% ДИ: 94,8 – 97,7); $\kappa = 0,91$			94,4% съответствие (95% ДИ: 92,5 – 96,1); $\kappa = 0,86$			

ЦИТИРАНИ ИЗТОЧНИЦИ

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, Simoons 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.

ТЪРГОВСКИ МАРКИ

NeuMoDx™ и NeuDry™ са търговски марки на NeuMoDx Molecular, Inc.










Hamilton® е регистрирана търговска марка на Hamilton Company.


PreservCyt® е регистрирана търговска марка на Hologic, Inc.

SurePath™ е търговска марка на Becton Dickinson (BD).

Всички останали наименования на продукти, търговски марки и регистрирани търговски марки, фигуриращи в настоящия документ, са собственост на съответните им притежатели.

ЛЕГЕНДА НА СИМВОЛИТЕ

R only	За употреба само по лекарско предписание		Ограничение за температура
	Производител		Само за еднократна употреба
IVD	Медицинско изделие за <i>инвитро</i> диагностика		Съдържанието е достатъчно за <n> теста
	Упълномощен представител в Европейската общност		Вижте инструкциите за употреба
REF	Каталожен номер		Внимание
LOT	Код на партида		Биологични рискове
	Срок на годност	CE	Маркировка CE

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

Възложител (АВСТРАЛИЯ):
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



Техническа поддръжка/Докладване на бдителност: support@qiagen.com

Патент: www.neumodx.com/patents