

REF 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip

R only

IAKTTAG FÖRSIKTIGHET! Endast för export till USA

IVD För *in vitro*-diagnostisk användning med NeuMoDx 288 och NeuMoDx 96 Molecular SystemEn elektronisk version finns på www.qiagen.com/neumodx-ifu

Se operatörshandboken till NeuMoDx 288 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600108

Se operatörshandboken till NeuMoDx 96 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600317

AVSEDD ANVÄNDNING

NeuMoDx HPV Assay, utförd på NeuMoDx 96 Molecular System och NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx Systems), är en snabb, automatisk *in vitro*-diagnostisk realtids-PCR-baserad nukleinsyreamplifieringsanalys för kvalitativ detektion av högrisktyper av DNA från humant papillomvirus (HPV) i cervixprov. Testet identifierar specifikt HPV16 och HPV18 medan det samtidigt identifierar de övriga högrisktyperna (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 och 68) vid kliniskt relevanta infektionsnivåer. Cervixprover som kan testas med NeuMoDx HPV Assay inkluderar cervixprover som samlats in av en läkare med en provtagningsenhet av borsttyp och som bevarats i PreservCyt® (HOLOGIC) och SurePath™ (BD)-vätskebaserad cytologi. Avsedd användning för analysen är som primärt test vid screening av kvinnor från 21 års ålder för risk för cervixcancer (förstadie) och fastställa behov av referens till kolposkopi eller andra uppföljningsprocedurer samt som uppföljningstest för kvinnor med papa-provresultat med atypiska skivepitelceller av obestämd signifikans (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) eller låggradig intraepitelial lesion (Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion, LSIL) för att fastställa behov av referens till kolposkopi eller andra uppföljningsprocedurer. Den här informationen, tillsammans med läkarens bedömning av den cytologiska historiken, övriga riskfaktorer och professionella riktlinjer, kan användas som vägledning för patienthanteringen.

Den här produkten är avsedd för professionellt bruk av exempelvis tekniker eller laboratoriepersonal som tränats i *in vitro*-diagnostiska procedurer och molekylärbiologiska tekniker.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING

Cervixcancer och dess prekursorlesioner (Cervikal Intraepitelial Neoplasia, CIN) orsakas av långvarig infektion med en högrisktyp av humant papillomvirus (HPV).¹⁻³ HPV tillhör familjen Papillomaviridae och är små dubbelsträngade DNA-virus. Det cirkelformade genomet är ungefär 7,9 kilobas stort. Mer än 100 typer HPV har identifierats, där vissa HPV-typer kända som högrisk-HPV (hrHPV) som HPV 16 och 18, är associerade med mukosalesioner som kan utvecklas till elakartade tumörer. Det virala genomet innehåller tidiga (Early, E) och sena (Late, L) gener som kodar de protein som behövs för de tidiga respektive sena faserna i HPV-livscykel. E6 och E7 genprodukterna från hrHPV-typer har carcinogena egenskaper och är nödvändiga för elakartad transformering av värdcellen.⁴ Elakartad progression associeras vanligtvis med viral integration i värdcellens genom.⁵ Integration resulterar i att det virala genomet avbryts i en region som kan sträcka sig från den öppna läsramen E1 till L1.⁶ Det här kan få konsekvenser för PCR-medierad amplifiering av viralt DNA i dessa regioner. Eftersom inte bara initiering utan även underhåll av den transformerade fenotypen är beroende av kontinuerligt uttryck av de virala onkoproteinerna så behålls alltid E6/E7-regionen i integrerade virala genom i cervixcancer.^{6,7,8}

Cervixcancer är en sällsynt komplikation från en HPV-infektion, livstidsrisken för en hrHPV-infektion beräknas ligga runt 80 % och det stora flertalet av infektioner rensas ut av världens immunförsvar och ger inte upphov till lesioner.⁹ Efter att HPV-infektionen rensats ut så går CIN-lesionerna vanligtvis tillbaka.¹⁰

Testning för HPV DNA ger ett bättre skydd mot cervixcancer och dess CIN-prekursorlesioner jämfört med cytomorfologisk analys (dvs. gynekologiskt cellprov) vid cervikala prover i primärscreening för kvinnor 30 år och äldre samt vid triage av kvinnor 21 år och äldre med cervikal cytologi ASC-US eller LSIL (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US).¹¹⁻¹⁵ Primär HPV-baserad screening för cervixcancer har implementerats i flera länder globalt och det finns riktlinjer för HPV DNA-testkrav vid primär screening för cervixcancer publicerade.¹⁶ NeuMoDx HPV Assay riktar in sig mot en bevarad region inom E7-genen i HPV-genomet vilket därmed överkommer potentiella falskt negativa resultat vid viral integrering i världens genom.

PRINCIPER FÖR RUTINEN

NeuMoDx HPV Assay kombinerar automatisk DNA-extraktion och amplifiering/detektering med realtids-PCR. Cervixprov samlas in i en flytande cytologisk lösning och överförs därefter till ett kompatibelt sekundärt provrör, streckkodsmärks och placeras i NeuMoDx System. NeuMoDx System aspirerar automatiskt en aliquot av provet för att blanda med NeuMoDx Lysis Buffer 2 och de agenter som finns i NeuMoDx Extraction Plate för att påbörja bearbetningen. NeuMoDx System automatiserar och integrerar DNA-extraktion och koncentrering, reagensberedning och nukleinsyreamplifiering/detektering av målsekvenser med realtids-PCR. β -globin (β G) DNA som finns i varje korrekt insamlat prov fungerar som en endogen provprocesskontroll och hjälper att övervaka närvaro av hämmande substanser samt system-, process- eller reagensfel. Operatören behöver inte ingripa när provet och nödvändiga förbrukningsvaror väl laddats i NeuMoDx System.

NeuMoDx System utför automatiskt lysning, DNA-extraktion och borttagning av hämmare. De frigjorda nukleinsyrorna fångas upp av paramagnetiska partiklar. Partiklarna, med bundna nukleinsyror, laddas i NeuMoDx Cartridge där de frigjorda delarna sköljs bort med NeuMoDx Wash Reagent. Det bundna DNA:t elueras därefter med NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System använder det eluerade DNA:t för att rehydrera patenterade NeuDry™-amplifieringsreagenser som innehåller alla nödvändiga komponenter för 40 cykler av amplifiering av de 15 HPV-målen (i förekommande fall) samt β -globin-målet. Detta möjliggör samtidig amplifiering och identifiering av mål- och kontroll-DNA-sekvenserna. Efter rekonstituering av de torkade PCR-reagenserna dispenserar NeuMoDx System den beredda PCR-klara blandningen i en PCR-kammare (per prov) i en NeuMoDx Cartridge. Amplifiering och identifiering av kontroll- och målsekvenser (i förekommande fall) sker i PCR-kammaren. NeuMoDx Cartridge är utformad som behållare för applikonen efter PCR, vilket praktiskt taget eliminerar risken för kontaminering efter amplifiering.

De amplifierade målen detekteras i realtid med hjälp av hydrolyspkemi (kallas allmänt för TaqMan®-kemi) med hjälp av fluorogen oligonukleotid-probmolekyler som är specifika för applikonen för respektive mål. TaqMan-prober består av en fluoroforen som är kovalent bunden till 5'-ändan av oligonukleotidproben och en quencher vid 3'-ändan. När proben är intakt är fluoroforen och quenchern nära varandra, vilket gör att quenchemolekylen undertrycker den fluorescens som fluoroforen emitterar via Förster resonansenergiöverföring (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-prober är konstruerade så att de hybridiseras inom en DNA-region som är amplifierad av en viss uppsättning primrar. Allt eftersom Taq DNA-polymeraset förlänger primern och syntetiserar den nya strängen så degraderar 5' till 3' exonukleasaktiviteten för Taq DNA-polymeraset proben som har fäst till mallen. Försämring av proben frigör fluoroforen från den och orsakar förlust av den nära bindningen till quenchern och övervinner dämpningseffekten genom FRET och gör det möjligt att detektera fluoroforen. Den resulterande fluorescenssignalen som detekteras i NeuMoDx System PCR thermal cycler är direkt proportionerlig med den frigjorda fluoroforen och kan korreleras med mängd mål.

En TaqMan-prob märkt med en fluorofor vid 5'-ändan och en mörk quencher vid 3'-ändan används för att identifiera HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) och de kvarvarande högrisk-typerna (HR) ("HPV Other" (HPV övrigt); 530/555 nm) av klinisk relevans. För detektion av β -globin är TaqMan-proben märkt med alternativt fluorescerande färg (585/610 nm) vid 5'-ändan och en mörk quencher vid 3'-ändan. Via NeuMoDx System-programvaran övervakas den fluorescerande signal som emitteras av TaqMan-proberna i slutet av varje amplifieringscykel. Efter avslutad amplifiering analyserar NeuMoDx System-programvaran data och rapporterar ett resultat (POSITIVE (Positivt) /NEGATIVE (Negativt)/ INDETERMINATE (Obestämt)/ UNRESOLVED (Olöst)/NO RESULT (Inget resultat)).

REAGENSER/FÖRBRUKNINGSVAROR

Material som medföljer

REF	Innehåll	Enheter per förpackning	Tester per enhet	Tester per förpackning
617007	NeuMoDx HPV Test Strip <i>Torkade PCR-reagenser som innehåller HPV- och βG-specifika TaqMan®-prober och -primrar</i>	6	16	96

Material som krävs men inte medföljer (tillgängligt separat från NeuMoDx)

REF	Innehåll
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Torkade paramagnetiska partiklar, lytiska enzymer och β-globin kontroll</i>
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 filter
235905	Hamilton CO-RE / CO-RE II Tips (1 000 μL) med filter

*Krävs för bearbetning av förbehandlade SurePath-prover

Instrument som behövs

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- NeuMoDx HPV Test Strip är enbart avsedd för *in vitro*-diagnostisk användning tillsammans med NeuMoDx System.
- Använd inte reagenser eller förbrukningsvaror efter det angivna utgångsdatumet.

- Använd inte reagenser om förseglingen är bruten eller om förpackningen är skadad vid leverans.
- Använd inte förbrukningsvaror eller reagenser om skyddspåsen är öppen eller trasig vid leverans.
- Den minsta provvolymen för sekundära alikvoter beror på provrörens storlek/provrörs-carriern enligt nedanstående definitioner. Volymen som är mindre än den minsta provvolymen kan leda till felet "Quantity Not Sufficient" (otillräcklig mängd).
- Användning av prover som har förvarats vid fel temperatur eller längre än den angivna förvaringstiden kan leda till felaktiga eller ogiltiga resultat.
- Endast SurePath-prover förbehandlade med Viral Lysis Buffer får användas på NeuMoDx Molecular System. Rena prover kan leda till ogiltiga eller suboptimala resultat.
- Upp till 20 % avdunstning av provet observerades i valideringsstudier som utfördes för att utvärdera den systeminterna provstabiliteten på grund av den höga volatiliteten för PreservCyt-provtagningsmedium. Det här förväntas inte påverka provresultat negativt men bör ha i åtanke vid beredning av prover för fördröjd bearbetning. Ingen signifikant avdunstning observerades med förbehandlade SurePath-prover.
- Undvik kontaminering med mikrober eller deoxyribonukleas (DNase) av alla reagenser och förbrukningsvaror. Användning av sterila, DNase-fria överföringspipetter för engångsbruk rekommenderas vid användning av sekundära provrör. Använd en ny pipett för varje prov.
- Undvik att hantera eller bryta loss någon NeuMoDx Cartridge efter amplifiering för att undvika kontamination. Hämta inte NeuMoDx Cartridge från behållaren för biologiskt avfall (NeuMoDx 288 Molecular System) eller tunnan för biologiskt avfall (NeuMoDx 96 Molecular System) under några omständigheter. NeuMoDx Cartridge är utformad för att förebygga kontaminering.
- Om PCR-tester med öppna rör även utförs av laboratoriet ska åtgärder vidtas för att säkerställa att NeuMoDx HPV Test Strip, ytterligare förbrukningsvaror och reagenser som behövs för testning, personlig skyddsutrustning som handskar och labbrockor och NeuMoDx System inte är förorenade.
- Rena, puderfria nitrilhandskar ska bäras vid hantering av alla NeuMoDx-reagenser och -förbrukningsvaror. Rör inte vid ovansidan av NeuMoDx Cartridge, folieförseglingen till NeuMoDx HPV Test Strip och NeuMoDx Extraction Plate eller ovansidan av NeuMoDx Lysis Buffer 2; ta endast i sidorna när förbrukningsvaror och reagenser hanteras.
- Säkerhetsdatablad (Safety Data Sheets, SDS) medföljer varje reagens (i förekommande fall) på www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Tvätta händerna noga när testet har utförts.
- Pipettera inte med munnen. Rök, drick eller ät inte i områden där prover eller reagenser hanteras.
- Hantera alltid prover som om de vore smittfarliga och i enlighet med säkra laboratorierutiner såsom de som beskrivs i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ och CLSI-dokument M29-A4.¹⁸
- Avfallshantera oanvända reagenser och avfall i enlighet med nationella, federala, regionala och lokala föreskrifter.
- Får ej återanvändas.

PRODUKTFÖRVARING, HANTERING OCH STABILITET

- NeuMoDx HPV Test Strips är stabila i primärförpackningen till och med det utgångsdatum som står på den inre produktetiketten om de förvaras vid 15–23 °C.
- Ladda inte om någon testprodukt som redan har laddats på ett annat NeuMoDx System.
- Efter laddning kan NeuMoDx HPV Test Strip lämnas kvar i NeuMoDx System i 14 dagar. Återstående hållbarhet för de laddade testremorna övervakas via programvaran och rapporteras till användaren i realtid. Systemet kommer att uppmana användaren att ta bort testremor som har gått ut.

PROVTAGNING, HANTERING, FÖRVARING OCH TRANSPORT

1. NeuMoDx HPV Assay är avsedd för bruk med prover som erhållits från cervixprov. Det validerade provtagningsmediumet för cervixprov är PreservCyt och SurePath. Följ instruktionerna från tillverkaren av provtagningsenheten för förberedelse och förvaring.
2. SurePath-prover måste förbehandlas innan användning i enlighet med de specifika instruktionerna nedan.
3. **Kylda prover ska ekvibreras till rumstemperatur i minst 30 minuter innan bearbetning för korrekt instrumentprestanda.**
4. Beredda cervixprov kan förvaras i NeuMoDx System i upp till 24 timmar före bearbetningen. Om ytterligare förvaringstid behövs rekommenderar vi att proven förvaras enligt följande:

Cervixprover i PreservCyt:

- a. Upp till 6 veckor efter provtagning vid förvaring i 15–25 °C
- b. Upp till 3 månader efter provtagning vid förvaring i 2–8 °C
- c. Upp till 8 år vid förvaring i -80 °C. Om proverna är frusna, låt dem tina fullständigt i rumstemperatur (15–30 °C) och vortexblanda för att få ett jämt fördelat prov.

Cervixprover i SurePath:

- a. Upp till 30 dagar efter provtagning vid förvaring i 2–30 °C
- b. Upp till 180 dagar efter provtagning vid förvaring i 2–8 °C
- c. Upp till 180 dagar vid förvaring i -20 °C. Om proverna är frusna, låt dem tina fullständigt i rumstemperatur (15–30 °C) och vortexblanda för att få ett jämt fördelat prov.

- Om proverna ska skickas ska de förpackas och märkas i enlighet med gällande nationella och/eller internationella föreskrifter.
- Märk proven tydligt och ange att de är avsedda för HPV-testning.

BRUKSANVISNING

Beredning av test - PRESERVICYT

- Fäst provstreckkodsetiketten på ett provrör som är kompatibelt med NeuMoDx System.
- Placera provröret med streckkodsetiketten i en provrörs-carrier. Kontrollera att locket har avlägsnats innan du laddar provröret på NeuMoDx System.
- Alikvoterna provet enligt de volymer som definieras nedan för **PreservCyt**-prover:
 - Provrörs-carrier (32 provrör): 11–14 mm diameter och 60–120 mm höjd, minsta provvolym = 400 µL
 - Provrörs-carrier (24 provrör): 14,5–18 mm diameter och 60–120 mm höjd, minsta provvolym = 850 µL
 - Minsta provvolym för provrörs-carrier (32 provrör): 1,5 mL mikrocentrifugrör med konisk botten; minsta provvolym = 250 µL

Beredning av test – SUREPATH

- Förbehandla SurePath-prover med 1:1 volym NeuMoDx Viral Lysis Buffer och blanda noggrant. Använd lämplig volym för att uppfylla minsta provvolym i enlighet med definitionen nedan.
- Inkubera vid 90 °C i 20 minuter följt av ekvibrering till rumstemperatur innan du fortsätter.
- Fäst provstreckkodsetiketten på ett provrör som är kompatibelt med NeuMoDx System.
- Placera provröret med streckkodsetiketten i en provrörs-carrier. Kontrollera att locket har avlägsnats innan du laddar provröret på NeuMoDx System.
- Alikvoterna provet enligt de volymer som definieras nedan för **SurePath**-prover:
 - Provrörs-carrier (32 provrör): 11–14 mm diameter och 60–120 mm höjd, minsta provvolym = 450 µL
 - Provrörs-carrier (24 provrör): 14,5–18 mm diameter och 60–120 mm höjd, minsta provvolym = 800 µL
 - Minsta provvolym för provrörs-carrier (32 provrör): 1,5 mL mikrocentrifugrör med konisk botten; minsta provvolym = 300 µL

Användning av NeuMoDx System

Se operatörshandboken till NeuMoDx 288 och 96 Molecular System för utförliga anvisningar (art.nr 40600108 och 40600317)

- Ladda testordern i NeuMoDx System i enlighet med den önskade provtypen.
 - PreservCyt-prover testas genom att definiera provet som "Cytology" (Cytologi).
 - Förbehandlade SurePath-prover testas genom att definiera provet som "UserSpecified1".

Om inget annat har definierats i testordern kommer PreservCyt-provtypen att användas som standard.
- Fyll en eller flera NeuMoDx System testremse-carriers med NeuMoDx HPV Test Strip och använd pekskärmen för att ladda testremse-carrier i NeuMoDx System.
- Om NeuMoDx System-programvaran uppmanar till det ska du tillsätta nödvändiga förbrukningsvaror i NeuMoDx Systems carriers för förbrukningsvaror och använda pekskärmen för att ladda carriern i NeuMoDx System.
- Om programvaran för NeuMoDx System uppmanar till det ska du ersätta NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, tömma primningsavfallet, behållaren för biologiskt avfall (endast NeuMoDx 288 Molecular System), spetsavfallsbehållaren (endast NeuMoDx 96 Molecular System) eller tunnan för biologiskt avfall (endast NeuMoDx 96 Molecular System) enligt uppmaningen.
- Ladda provrören i en provrörs-carrier. Se till att alla provrörslock är borttagna.
- Placera provrörs-carriern i Autoloader-hyllan och ladda carriern i NeuMoDx System med hjälp av pekskärmen. Detta startar bearbetningen av de laddade proverna för de identifierade testerna. Förutsatt att en giltig testbeställning finns i systemet.

BEGRÄNSNINGAR

- NeuMoDx HPV Test Strip kan bara användas på NeuMoDx System.
- Prestandan för NeuMoDx HPV Test Strip har fastställts för användning med prover som erhållits från cervixprov (skrapningar) i PreservCyt, SurePath eller motsvarande cytologimedium. Användning av NeuMoDx HPV Test Strip med andra källor har inte bedömts och prestandaegenskaperna för detta test är okända för övriga typer av prover eller provtagningsmedium.
- Endast SurePath-prover förbehandlade med Viral Lysis Buffer får användas på NeuMoDx Molecular System. Rena prover kan leda till ogiltiga eller suboptimala resultat.
- Eftersom detektion av HPV är beroende av mängd vävnad i provet är pålitliga resultat beroende av att provet samlas in, hanteras och förvaras på ett korrekt sätt.
- Felaktiga resultat kan uppstå vid felaktig insamling, hantering, förvaring, tekniska fel eller felidentifiering av provrör. Dessutom kan falskt negativa resultat bli följden eftersom antalet viruspartiklar i provet ligger under detektionsgränsen för NeuMoDx HPV Assay.

6. NeuMoDx System får bara användas av personal som utbildats inom användning av NeuMoDx System.
7. Om varken HPV-målen och β -globin-målen amplifieras rapporteras ett ogiltigt resultat (Indeterminate (obestämt), No Result (inget resultat) eller Unresolved (olöst)). Då ska testet upprepas.
8. Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis förekomsten av levande HPV. Snarare tyder ett positivt resultat på förekomst av HPV DNA.
9. Borttagningar eller mutationer i de bevarade regionerna som NeuMoDx HPV Assay är riktad mot kan påverka identifieringen och leda till felaktiga resultat.
10. Resultat från NeuMoDx HPV Assay ska användas som komplement till kliniska observationer och övrig information som är tillgänglig för läkaren.
11. God laboratorised inklusive att byta handskar mellan hantering av patientprover rekommenderas för att undvika kontaminering.

BEARBETNING AV RESULTAT

Tillgängliga resultat kan visas eller skrivas ut från fliken Results (Resultat) i fönstret Results (Resultat) på NeuMoDx Systems pekskärm. Resultatet av NeuMoDx HPV Assay genereras automatiskt av programvaran i NeuMoDx System med beslutsalgoritmen och resultatbearbetningsparametrarna som angetts i NeuMoDx HPV analysdefinitionsfilen (HPV ADF). Ett NeuMoDx HPV Assay-resultat kan rapporteras som Negative (negativt), Positive (positivt), Indeterminate (obestämt, IND), No Result (inget resultat, NR) eller Unresolved (olöst, UNR) baserat på amplifieringsstatus för mål och provprocesskontroll. Resultaten rapporteras baserat på ADF-beslutsalgoritmen som sammanfattas nedan i *tabell 1*.

Ct-trösklar för vart och ett av målen fastställdes och presenteras i *tabell 2* nedan för överensstämmelse med den kliniska relevansen för analysen. Det kan finnas scenarier där en målamplicifieringskurva observeras men ett negativt resultat rapporteras. Denna rapportering är förenlig med resultatbearbetningen och Cut Off-kriterierna som validerats av NeuMoDx.

Resultaten som rapporteras från NeuMoDx HPV Test måste utvärderas av en läkare mot bakgrund av övriga resultat.

Tabell 1. Sammanfattning av beslutsalgoritm för HPV Assay

RESULTAT	HPV16	HPV18	HPV övrigt	PROCESSKONTROLL (βG)
POSITIVE (POSITIVT)	AMPLIFIED (AMPLIFIERAD)	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]
POSITIVE (POSITIVT)	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	AMPLIFIED (AMPLIFIERAD)	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]
POSITIVE (POSITIVT)	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]	AMPLIFIED (AMPLIFIERAD)	N/A (EJ TILLÄMPLIGT) [^]
NEGATIVE (NEGATIVT)	NOT AMPLIFIED (EJ AMPLIFIERAD)	NOT AMPLIFIED (EJ AMPLIFIERAD)	NOT AMPLIFIED (EJ AMPLIFIERAD)	AMPLIFIED (AMPLIFIERAD)
IND (OBESTÄMT)	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning slutförd)			
IND (OBESTÄMT)/NR (INGET RESULTAT)*	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning avbruten)			
UNR (OLÖST)	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (EJ AMPLIFIERAD, Inga systemfel upptäcktes)			

* No Result-flaggan (inget resultat) rapporteras bara på NeuMoDx System programversion 1.8 och senare.

[^] N/A = EJ TILLÄMPLIGT

Tabell 2. Ct-Cut Off-värden för positiva utlåtanden

RESULTAT	HPV16	HPV18	HPV övrigt	PROCESSKONTROLL (βG)
POSITIVE (POSITIVT)	33	33	30	N/A*

* N/A = Ej tillämpligt

Kvalitetskontroll

Lokala föreskrifter anger vanligen att laboratoriet är ansvarigt för kontrollrutiner som övervakar noggrannheten och precisionen i hela den analytiska processen och måste fastställa antalet, typen av och frekvensen för testning av kontrollmaterial med hjälp av prestandaspecifikationer för ett omodifierat, godkänt testsystem.

Användardefinierade (externa) kontroller

1. Lämpliga användardefinierade kontroller måste väljas och valideras av laboratoriet i enlighet med lokala riktlinjer. Observera att de användardefinierade kontrollerna måste uppfylla samma specifikationer för minsta volym som de ovan angivna kliniska proverna baserat på provrörs-carrierns storlek.
2. Vid bearbetning av användardefinierade kontroller ska de märkta kontrollerna placeras i en provrörs-carrier. Använd pekskärmen för att ladda carriern på NeuMoDx System från Autoloader-hyllan. Efter definitionen kommer NeuMoDx System att känna igen streckkoderna och börja bearbeta kontrollerna.
3. Vi rekommenderar att användare bearbetar en uppsättning positiva och en uppsättning negativa användardefinierade kontroller var 24:e timme.
4. Ett positivt testresultat som rapporteras för ett negativt användardefinierat kontrollprov kan indikera att provet är kontaminerat. Se bruksanvisningen till NeuMoDx 288 eller 96 Molecular System för hjälp om felsökning.
5. Ett negativt resultat som rapporteras för ett positivt användardefinierat kontrollprov kan indikera att det finns ett reagens- eller NeuMoDx System-relaterat problem. Se bruksanvisningen till NeuMoDx 288 eller 96 Molecular System för hjälp om felsökning.

Provprocesskontroll (intern)

β -Globin (β G) fungerar som en endogen intern kontroll eftersom den finns i korrekt insamlade cervixskrapningar. β G-målet genomgår hela processen med nukleinsyraextraktion och realtids-PCR-amplifiering med varje prov och fungerar även som kvalitetskontroll för provet. β G-specifika primärar och prober inkluderas i varje NeuMoDx HPV Test Strip tillsammans med primärar och prober för de multipla HPV-målen. Därmed kan förekomst av β G detekteras tillsammans med HPV mål-DNA (i förekommande fall) via multiplex PCR. Detektering av β G-amplifiering gör att NeuMoDx System-programvaran kan övervaka effektiviteten hos provtagningen, DNA-extraktion och PCR-amplifieringsprocesserna.

Kontroller för NeuMoDx System

NeuMoDx System utför olika interna instrumentkontroller enligt följande:

1. Före PCR utför NeuMoDx System en "FILL CHECK" (fyllnadskontroll) automatiskt för att säkerställa att PCR-kammaren är fylld med lösning och innehåller en lämplig mängd fluorescent prob.
2. NeuMoDx System-programvaran övervakar de inre sensorerna och ställdonen kontinuerligt för att säkerställa säker och funktionell användning av systemet.
3. Flera återställningslägen för fluidfel aktiveras genom aktiv övervakning av aspiration och dispensering så att systemet antingen kan slutföra bearbetningen av alla prover säkert och effektivt eller uppge en lämplig felkod.
4. NeuMoDx System har utrustats med en automatisk funktion för Rerun (Omkörning)/Repeat (Upprepning) som slutanvändaren kan välja att använda för att säkerställa att resultatet INVALID (Ogiltigt) bearbetas om automatiskt och därmed minska förseningar av resultatrapportering.

Ogiltiga resultat

Om en NeuMoDx HPV Assay som utförs i NeuMoDx System inte producerar ett giltigt resultat rapporteras det som antingen Indeterminate (obestämt, IND), Unresolved (olöst, UNR) eller No Result (inget resultat, NR) baserat på typen av fel som uppstod.

Ett IND-resultat rapporteras om ett NeuMoDx System-fel upptäckts under provbearbetningen. Om ett IND-resultat rapporteras rekommenderas ett omtest.

Ett UNR-resultat rapporteras om ingen giltig amplifiering av HPV DNA eller β G identifieras, vilket indikerar ett möjligt reagensfel eller att det finns hämmare. Om ett UNR-resultat rapporteras rekommenderas ett omtest som första steg. Om även omtestet misslyckas kan ett utspätt prov användas för att lindra effekterna av eventuell provhämning.

Ett NR-resultat rapporteras om provbearbetningen avbryts på grund av ett systemfel. Om ett NR-resultat rapporteras rekommenderas ett omtest. Den här flaggan rapporteras bara på NeuMoDx programversion 1.8 och senare. För lägre versioner av programvaran rapporteras det här felet som IND.

PRESTANDEEGENSKAPER

Analytisk sensitivitet

Detektionsgränsen (Limit of Detection, LoD) fastställdes med en seriell trefaldig gBlock-spädningsserie (dubbelsträngade block med genomiskt DNA) innehållandes amplikonregionen från var och en av HPV-måltyperna (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) och β -globin. Varje spädningsserie på sex medlemmar bereddes i en bakgrund med 2 000 ng/mL humant DNA (förutom β -globin) och koncentrationen testades 45-falt. Resultaten av studien där LoD fastställdes med 95 % träffrekvensanalys visas i *tabell 3* nedan.

Tabell 3. Detektionsgräns (Limit of Detection, LoD) för NeuMoDx HPV Assay för 15 hrHPV-typer och β -globingenen

Mål	Detektionsgräns (kopior/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 specificitet

Analytisk specificitet för NeuMoDx HPV Assay fastställdes mot DNA av icke HPV-målgenomer (*tabell 4*) vid 1×10^6 kopior/mL och mot de potentiellt patogena vaginala mikroorganismer som visas i *tabell 5* vid 1×10^6 CFU/mL eller 1×10^5 PFU/mL. Analysen uppvisade ingen korsreaktivitet med vare sig icke HPV-måltyperna 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82, 85 eller mikroorganismerna. Positiva "HPV Other" (HPV övrigt) resultat observerades med HPV 70 – sannolikt på grund av en hög sekvenshomologi mellan typerna 39, 68 och 70 – och en efterföljande titreringsstudie indikerade att den här typen kan detekteras vid $\geq 4,12 \times 10^6$ kopior/mL. HPV 70 anses sannolikt carcinogen baserat på epidemiologiska, fylogenetiska och funktionella studier.

Tabell 4. Icke HPV-måltyper utvärderades för korsreaktivitet

HPV icke målgenotyper	
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 som utvärderats för korsreaktivitet

Mikroorganism		
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>	

* testat vid 1×10^5 (TCID₅₀)/mL

**utförd genom *in silico*-analys

Analytisk reproducerbarhet

Den analytiska reproducerbarheten för NeuMoDx HPV Assay utvärderades med samma datauppsättning som användes för detektionsgränsstudien. Proverna testades vid 3X LoD över 3 olika NeuMoDx Molecular System, 1 N288- och 2 N96-system med 3 olika loter av NeuMoDx HPV Test Strips. Data uppvisade genomgripande utmärkt reproducerbarhet med ett maximalt CV på 3,0 % för var och en av de testade genotyperna som det visas i *tabell 6*. Dessutom användes den här datauppsättningen för att demonstrera reproducerbarheten mellan loter med reagenser och system som det visas i *tabell 7*.

Tabell 6. hrHPV-genotyper som testats

Mål	Målkonzentration	kopior/mL	Träfffrekvens	Total CV
β-globin	3X LoD	222 222	100 % (45/45)	1,8 %
HPV 16		24 691	100 % (44/44)	1,3 %
HPV 18		8 230	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 %

Tabell 7. Reproducerbarhet mellan lot och mellan system

Mål	Lotvariabilitet CV			Systemvariabilitet CV		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	System 1 (N96)	System 2 (N288)	System 3 (N96)
β-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 %

Störande ämnen

Konstruerade prover med PreservCyt spetsades med ett rekombinant bakulovirus som inkorporerar amplikonregionerna i HPV 16, 18, 51 och β-globin vid 1 000 kopior/mL och substanser som listas i *tabell 8*. Ingen av agenterna hade signifikant hämmande effekt på analysens prestanda.

Tabell 8. Potentiellt interfererande substanser som testats

	Ämnen	Koncentration
Endogena	Helblod (humant)	1 % (v/v)
	Leukocyter	10 ⁶ celler/mL
	Mucin	1 % (v/v)
Exogena	Sköljning	1 % (v/v)
	Svampdödande kräm	1 % (w/v)
	Spermiedödande medel	1 % (w/v)
	Vaginalt glidmedel	1 % (w/v)
	Feminin spray	1 % (v/v)
	Spermiedödande skum	1 % (w/v)

Intern provstabilitet

Rekombinant bakuloviruskontroll innehållande målen för HPV 16, 18, 51 och β -globin spetsades vid $\sim 3 \times$ LOD cp/mL i antingen SurePath eller PreservCyt-provtagningsmedium och bearbetades med hjälp av NeuMoDx HPV Assay. Vid bearbetningens slut lämnades alla positiva och negativa provrör på systemets arbetsbord i rumstemperatur i 4, 8 och 24 timmar, varpå de testades på nytt. Det förväntade resultatet vid samtliga tidpunkter var POSITIVE (POSITIVT) för alla cytologi prover som spetsades med mål och NEGATIVE (NEGATIVT) (för alla mål) i cytologi prover som inte spetsades med mål. Fullständig överensstämmelse med det förväntade resultatet observerades vid tidpunkten 24 timmar, vilket påvisar en stabilitet i systemet på 24 timmar för testning med NeuMoDx HPV Assay. Resultaten sammanfattas i *tabell 9* nedan. PreservCyt-proverna hade upp till 20 % avdunstning när de lagrades ombord på systemet i 24 timmar, men detta påverkade inte identifieringen av mål på testad nivå.

Tabell 9. Sammanfattning av intern provstabilitet för svabbprover

Intern provstabilitet	Mål	PreservCyt		SurePath	
		T ₀	24 timmar	T ₀	24 timmar
		% Överensstämmelse	% Överensstämmelse	% Överensstämmelse	% Överensstämmelse
Positiv uppsättning	HPV 16	100 %	100 %	100 %	100 %
	HPV 18	100 %	100 %	100 %	100 %
	HPV övrigt	100 %	100 %	100 %	100 %
	β -globin	100 %	100 %	100 %	100 %
Negativ uppsättning	Negativ (endast β -globin)	100 %	100 %	100 %	100 %

Klinisk prestanda - PreservCyt-provtagningsmedium

Den kliniska sensitiviteten och specificiteten för NeuMoDx HPV Assay för cervikal intraepitelial neoplas grad 2 eller högre (CIN2+) i cervixprover som samlats in i PreservCyt utvärderades med en icke-inferioritetsanalys relativ till referensanalysen (dvs. högrisk HPV GP5+/6+-PCR-EIA) i enlighet med internationella riktlinjer för HPV-testkrav vid screening för cervixcancer.¹⁶ Med fallkontroll-studieformat testades 67 prover från kvinnor från 30 års ålder med histologiskt bekräftad CIN2+ (dvs. fall; *tabell 10*). För den kliniska specificiteten testades 823 efter varandra insamlade vätskebaserade cytologi prover från screeningpopulationen med kvinnor med normal cytologi och utan evidens för CIN2+ inom 2 år från uppföljning (dvs. kontroller). Den övergripande framgångsfaktorn med NeuMoDx HPV Assay var 99,4 % (818/823), såsom visas i *tabell 11*. Den kliniska sensitiviteten för NeuMoDx HPV Assay för CIN2+ var 92,5 % (62/67; 95 %CI 83,3–96,9) och den kliniska specificiteten för CIN2+ var 95,6 % (782/818; 95 %CI 92,2–97,6), bägge var icke-inferiora jämfört med referensanalysen GP5+/6+-PCR-EIA ($P=0,02$ respektive $P<0,0001$).

Tabell 10. Resultat för klinisk sensitivitet för prover från kvinnor äldre än 30 år med bekräftad CIN2+

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

Tabell 11. Resultat för klinisk specificitet för prover från kvinnor med normal cytologi och ingen bekräftad CIN2+

Referenstest	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOTALT
POS	28	19	47
NEG	8	763	771
TOTALT	36	782	818
Klinisk specificitet NeuMoDx HPV Assay: 95,6 % (95 %KI 92,2–97,6)			

För kvinnor under 30 års ålder testades 173 vätskebaserade cytologiprover från kvinnor som besökte en vårdmottagning. Den framgångsfaktorn med NeuMoDx HPV Assay var 98,3 % (170/173) (tabell 12). CIN3+-sensitiviteten för NeuMoDx HPV Assay var 91,1 % (41/45; 95 % KI 78,6–96,6) och CIN3+-specificiteten var 51,2 % (64/125; 95 % KI 42,5–60,0). Relativa sensitivitets- och specificitetsvärden jämfört med QIAScreen HPV PCR Test var 1,03 respektive 1,10.

Tabell 12. Prestanda för NeuMoDx HPV Assay för kvinnor <30 år gamla stratifierat efter histologi och 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
ÖVERGRIPANDE	NEG	61	2	63
	POS	7	100	107
	TOTALT	68	102	170

För kvinnor med ASC-US eller LSIL, var den kliniska sensitiviteten för CIN2+ 91,7 % (11/12; 95 % KI 58,7–98,8) och den kliniska specificiteten för CIN2+ var 75,0 % (15/20; 95 % KI 52,2–89,2) (tabell 13).

Tabell 13. Prestanda för NeuMoDx HPV Assay för kvinnor med ASC-US/LSIL-cytologi stratifierat efter histologi och referenstestresultat

Histologi	Referensanalys	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
ÖVERGRIPANDE	NEG	14	-	14
	POS	2	16	18
	TOTALT	16	16	32

Klinisk prestanda - SurePath-provtagningsmedium

Den kliniska sensitiviteten och specificiteten för NeuMoDx HPV Assay för identifiering av CIN2+ fastställdes med 948 cervixskrapningsprover insamlade i SurePath-provtagningsmedium med ett fallkontroll-studieformat. Relativ sensitivitet och specificitet för CIN2+ för NeuMoDx HPV Assay jämfört med en kliniskt validerad referensanalys (dvs. HPV-Risk-analysen) fastställdes baserat på den statistiska metoden för ett "non-inferiority-poängtest".

Klinisk sensitivitet fastställdes med 106 prover från kvinnor diagnostiserade med historiskt bekräftad CIN2+-status (dvs. fall). Den genomsnittliga åldern för kvinnorna var 38 (intervallet 30–58) år. Sensitiviteten för NeuMoDx HPV Assay fastställdes till 92,5 % (98/106; 95 % KI: 85,6–96,2) och likvärdig med referensanalysen HPV-Risk (tabell 14). Den relativa sensitiviteten för NeuMoDx HPV Assay jämfört med HPV-Risk-analysen var 1,00 med non-inferiority-poängtestvärdet $P=0,0009$.

Klinisk specificitet fastställdes baserat på 842 insamlade vätskebaserade cytologiprover (SurePath) från screeningpopulationen med kvinnor med normal cytologi och utan evidens för CIN2+ inom 2 år från uppföljning. Den genomsnittliga åldern för kvinnorna var 43 (intervallet 30–59) år och 98,6 % (935/948) av de testade proverna var giltiga. Specificiteten för NeuMoDx HPV Assay var 93,5 % (775/829; 95 % KI: 91,6–95,0) och specificiteten för referensanalysen HPV-Risk var 91,9 % (762/829; 95 % KI: 89,9–93,6) (tabell 15). Den relativa specificiteten för NeuMoDx HPV Assay jämfört med HPV-Risk-analysen var 1,02 med non-inferiority-poängtestvärdet $P<0,0001$.

Tabell 14. Resultat för klinisk sensitivitet för prover från kvinnor med bekräftad CIN2+ i SurePath-provtagningsmedium

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

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

Tabell 15. Resultat för klinisk specificitet för prover från kvinnor med normal cytologi och ingen bekräftad CIN2+ i SurePath-provtagningsmedium

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

Klinisk specificitet NeuMoDx HPV Assay: 93,5 % (95 %KI 91,6–95,0)

Klinisk reproducerbarhet

Reproducerbarheten och överensstämmelsen mellan laboratorier för testet på kliniska prover som samlats in i PreservCyt utvärderades enligt internationella riktlinjer för HPV-testkrav för screening för cervixcancer.¹⁶ Reproducerbarheten mellan laboratorier för cervixprov under studiens gång var 96,0 % (484/504; 95 % KI 94,3–97,4) med ett kappavärde (κ) på 0,90 (tabell 16). Resultaten för dessa testögonblick utvärderades därefter för överensstämmelse med de från en annan testplats, vilket ger en överensstämmelse mellan laboratorier på 96,4 % (486/504; 95 % KI 94,8–97,7) med $\kappa=0,91$ och 94,4 % (476/504; 95 % KI 92,5–96,1) med $\kappa=0,86$ för det första respektive andra testögonblicket (tabell 17).

Tabell 16. Reproducerbarhet mellan laboratorier för 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
Reproducerbarhet = 96,0 % (95 % KI 94,3–97,4); $\kappa=0,90$			

Tabell 17. Överensstämmelse mellan laboratorier för NeuMoDx HPV Assay

NeuMoDx HPV Assay – extern 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 % överensstämmelse (95 % KI 94,8–97,7); $\kappa=0,91$			94,4 % överensstämmelse (95 % KI 92,5–96,1); $\kappa=0,86$		

REFERENSER

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.

VARUMÄRKEN

NeuMoDx™ och NeuDry™ är varumärken som tillhör NeuMoDx Molecular, Inc.














Hamilton® är ett registrerat varumärke som tillhör Hamilton Company.

PreservCyt® är ett registrerat varumärke som tillhör Hologic, Inc.

SurePath™ är ett varumärke som tillhör Becton Dickinson (BD).

Alla andra produktnamn, varumärken och registrerade varumärken som förekommer i detta dokument tillhör sina respektive ägare.

SYMBOLNYCKEL

R only	Enbart med recept		Temperaturbegränsning
	Tillverkare		Får ej återanvändas
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt		Innehållet räcker till <n> tester
	Auktoriserad representant i europeiska gemenskapen		Läs bruksanvisningen
	Katalognummer		Iakttag försiktighet
	Batchkod		Biologiska risker
	Utgångsdatum		CE-märkning



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
Australien



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Nederländerna



Teknisk support/Vaksamhetsrapportering: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents