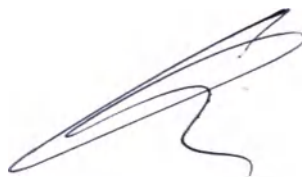


«УТВЕРЖДАЮ» / «APPROVE»

Becton, Dickinson and Company, USA
Менеджер международного отдела регистрации/
International Regulatory Affairs Manager

(должность/position)

Жан-Франсуа Коппин/Jean-François Coppin
(имя/name)



March 09, 2022

РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ:

Набор контролей для анализа на папилломавирус человека.

Производитель: Бектон, Дикинсон энд Компани, США (Becton, Dickinson and Company, USA)

OPERATIONAL DOCUMENTATION FOR MEDICAL DEVICE:

Control Kit for the Human Papillomavirus Assay.

Manufacturer: Becton, Dickinson and Company, USA

State of North Carolina

County of Durham

I certify that the following person(s) personally appeared before me this day, each acknowledging to me that he or she signed the foregoing document:

Jean Francois Coppin
Name of Principal(s)

Date: 09 MAR 2022

[Signature]
Notary Public's Signature

My Commission Expires 20 NOV 2023



2022 г.

Содержание

1. Наименование медицинского изделия.....	4
2. Информация о производителе медицинского изделия.....	4
3. Место производства медицинского изделия:	4
4. Уполномоченный представитель производителя (изготовителя) медицинского изделия	4
5. Назначение медицинского изделия	4
5.1. Описание целевого анализа с указанием качественного, полуколичественного или количественного вида	4
5.2. Специфическое расстройство, состояние или фактор риска, для обнаружения, определения или дифференцирования которого предназначено медицинское изделие	4
5.3. Тип анализируемого образца.....	5
5.4. Функциональное назначение (например, скрининг, мониторинг, диагностика или вспомогательное средство в диагностике)	5
6. Противопоказания и возможные побочные действия	5
7. Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия	5
8. Краткий обзор и описание	5
9. Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки	6
10. Предупреждения и меры предосторожности	6
11. Подготовка к проведению контроля качества для BD Viper LT	6
12. Функциональные характеристики BD Onclarity HPV Assay	7
12.1. Аналитическая чувствительность при клиническом уровне среза.....	7
12.2. Перекрестная реактивность.....	8
12.3. Взаимодействующие вещества	9
12.4. Взаимодействие с конкурентными мишенями.....	10
12.5. Воспроизводимость.....	11
12.6. Перекрестная контаминация	14
12.7. Клиническая эффективность	14
13. Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения	30
14. Условия применения, хранения и транспортировки медицинского изделия	31
15. Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия.....	31
16. Гарантия производителя	31
17. Перечень национальных и международных нормативных документов/стандартов, которым соответствует медицинское изделие.	31
18. Маркировка изделия.	32
19. Рекламация	32

Список общих сокращений (обозначений) наименований медицинских изделий, используемых в комплекте регистрационной документации, предназначенных для различных типов скрининга (первичный цитологический, первичное ВПЧ-тестирование, совместное или ко-тестирование), подготовки и окрашивания цитологических образцов, ВПЧ-тестирование с целью ПЦР диагностики вируса папилломы человека:

1. Система автоматическая для диагностических анализов in vitro BD Viper LT с принадлежностями;
2. Набор пробирок для разбавления образцов при выполнении цитологических анализов на папилломавирус человека;
3. Набор кювет для реагентов;
4. Набор контролей для анализа на папилломавирус человека;
5. Набор реагентов для качественного определения папилломавируса человека методом анализа нуклеиновых кислот;
6. Набор пробирок для выделения методом ПЦР;
7. Прибор для автоматизации пробоподготовки при проведении цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor с принадлежностями;
8. Набор для подготовки цитологических препаратов для прибора для автоматизации пробоподготовки перед проведением цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor;
9. Прибор для приготовления и окрашивания цитологических препаратов BD Totalys SlidePrep с принадлежностями;
10. Набор для подготовки образцов для прибора BD Totalys SlidePrep, варианты исполнения.

	Наименование медицинского изделия согласно описанию в комплекте регистрационной документации	Сокращения (обозначения), используемые по тексту
1	Система автоматическая для диагностических анализов in vitro BD Viper LT с принадлежностями.	BD Viper LT System, Система BD Viper LT System, Прибор BD Viper
2	Набор реагентов для качественного определения папилломавируса человека методом анализа нуклеиновых кислот	Набор реагентов, реагенты, набор реактивов для анализа BD HPV, набор реагентов для анализа BD Onclarity HPV, реагенты анализа BD Onclarity HPV
3	Набор пробирок для разбавления образцов при выполнении цитологических анализов на папилломавирус человека	Пробирки для разбавления пробы BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube, BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube, пробирки для разбавления, набор пробирок для разбавления образцов.
4	Набор пробирок для выделения методом ПЦР	Пробирки для выделения методом ПЦР, пробирки для выделения, Пробирки BD FOX PCR Extraction Tubes.
5	Набор кювет для реагентов	Набор кювет, кюветы, кювета с реагентами для ПЦР HPV Viper LT, кювета с реагентами для выделения, анализ HPV BD Onclarity.
6	Прибор для автоматизации пробоподготовки при проведении цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor с принадлежностями	Прибор BD Totalys MultiProcessor, BD Totalys MultiProcessor. <i>Примечание: Прибор BD Totalys MultiProcessor является системой для автоматизации начального этапа обработки (анг. «Front End Automation», аббревиатура «FEA»), в связи с чем в тексте могут встречаться такие сокращения как прибор FEA, блок FEA.</i>
7	Прибор для приготовления и окрашивания цитологических препаратов BD Totalys SlidePrep	Прибор для приготовления и окрашивания цитологических препаратов, прибор BD Totalys SlidePrep, устройство BD Totalys SlidePrep, BD Totalys SlidePrep.
8	Набор для подготовки цитологических препаратов для прибора для автоматизации пробоподготовки перед проведением цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor:	Набор BD Totalys MultiProcessor, наборы Totalys MultiProcessor, набор MultiProcessor, наборы.

9	Набор пробирок центрифужных с этикетками, входящий в состав следующих медицинских изделий: «Прибор для автоматизации пробоподготовки при проведении цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor с принадлежностями». «Набор для подготовки образцов для прибора BD Totalys SlidePrep, в вариантах исполнения». «Набор для подготовки цитологических препаратов для прибора для автоматизации пробоподготовки перед проведением цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor».	С-пробирки, пробирки центрифужные
	Набор для подготовки образцов для прибора BD Totalys SlidePrep	Набор BD Totalys SlidePrep, наборы Totalys SlidePrep, набор SlidePrep, наборы
10	Станция предварительного нагрева, входящая в состав медицинского изделия «Система автоматическая для диагностических анализов in vitro BD Viper LT с принадлежностями»	Нагреватель BD Pre-warm Heater
11	Шприц-пипетки для переноса материала	Шприц-пипетки BD, шприц-пипетки, шприцы, шприцевые дозаторы
	Другие обозначения (сокращения), используемые по тексту	Наименование медицинского изделия по РУ
1	Консервирующий раствор BD SurePath Preservative Fluid; раствор PreservCyt Solution	Консервирующая жидкость BD SurePath - пластиковая канистра 3,6 л., Жидкость консервирующая BD SurePath во флаконах 10 мл (упаковка 500 флаконов) (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1335)
2	BD PrepMate	Прибор для подготовки цитологических препаратов BD PrepMate с принадлежностями. (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1236)
3	BD PrepStain	Система BD PrepStain для окрашивания цитологических препаратов с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/686)
4	Плотностный реагент BD Density Reagent, плотностный реагент, BD Density Reagent, реагент плотности PrepStain, плотностной реагент SurePath	Реагент плотности во флаконе - 480 мл. (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1335)
5	ТРИС-буфер, соляной буферный порошок TRIS, порошок TRIS для приготовления буферного раствора	Порошок TRIS для приготовления буферного раствора (Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1335)

1. Наименование медицинского изделия

Набор контролей для анализа на папилломавирус человека:

- Пробирки с положительным контролем – 24 шт.
- Пробирки с отрицательным контролем – 24 шт.

2. Информация о производителе медицинского изделия

Becton, Dickinson and Company (Бектон, Дикинсон энд Компани)

7 Loveton Circle, Sparks, Maryland 21152, USA (США)

3. Место производства медицинского изделия:

Becton, Dickinson and Company, BD Diagnostic Systems 52 Loveton Circle, Sparks, Maryland 21152, USA (США)

4. Уполномоченный представитель производителя (изготовителя) медицинского изделия

Общество с ограниченной ответственностью «Бектон Дикинсон Восток»

(ООО «Бектон Дикинсон Восток»)

Российская Федерация, 127051, г. Москва, ул. Садовая-Самотечная, 24/27, 2 этаж, помещение 1, комната 18.

Тел.: +7 (495)775-85-82

Адрес электронной почты: complaints_CIS@bd.com

5. Назначение медицинского изделия

Набор контролей для анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay содержит положительные и отрицательные контроли, предназначенные для контроля качества при проведении анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay на приборе BD Viper LT.

5.1. Описание целевого анализа с указанием качественного, полуколичественного или количественного вида

Определяемые инфекционные агенты: выявление всех типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) и возможность генотипирования шести типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 45, 51 и 52), а также дает возможность индивидуально генотипировать шесть типов с высоким риском (ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51 и 52) и три генотипные группы (33/58, 35/39/68 и 56/59/66).

5.2. Специфическое расстройство, состояние или фактор риска, для обнаружения, определения или дифференцирования которого предназначено медицинское изделие

Медицинское изделие используется в диагностике одного или нескольких штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска, связанных с раком шейки матки, которые могут включать в себя типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и/или 68, в клинических образцах.

Существует более 100 генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ), 14 из которых считаются сопряженными с высоким риском рака шейки матки и предшествующих ему поражений. Это один из самых распространенных вирусов в мире, передаваемых половым путем: в определенный момент жизни ВПЧ приобретают практически все сексуально активные мужчины и женщины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак шейки матки занимает четвертое место по уровню смертности от онкологических заболеваний среди женщин по всему миру, ориентировочно унося 270 000 жизней каждый год. Во многих случаях инфицирование вирусом ВПЧ носит временный характер, организм устраняет его самостоятельно.

ВПЧ — это двухцепочечный ДНК-вирус с кольцевым геномом из приблизительно 8000 пар оснований, кодирующий 8 открытых рамок считывания (ORF). Его ORF можно разделить на ранние и поздние гены, участвующие в репликации (E1 и E2) и упаковке (L1 и L2); остальные гены (E6, E7, E5 и E4) играют роль в стимулировании запуска клеточного цикла, иммунной эвазии и высвобождении вируса. Считается, что хроническое инфицирование одним из четырнадцати

генотипов ВПЧ, которые передаются половым путем, сопряженных с высоким риском (генотипов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), может привести к развитию рака шейки матки и предшествующих ему поражений.

Выявление взаимосвязи вируса ВПЧ с заболеваемостью раком шейки матки привело к активной научной деятельности в этой области. Эта деятельность включала разработку терапевтических вакцин для профилактики инфицирования вирусами ВПЧ и диагностических тестов *in vitro* для помощи в скрининге рака шейки матки и клинической работе с пациентками. На сегодняшний день тесты Папаниколау позволяют врачу обнаружить изменения в клетках шейки матки. Если эти клетки аномальные, можно выполнить тест на ВПЧ и определить, появились ли данные цервикальные изменения из-за штамма ВПЧ, сопряженного с высоким риском, который может привести к раку шейки матки. Не все молекулярные анализы способны различать типы ВПЧ. Анализ BD Onclarity HPV Assay выявляет все типы ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) и дает возможность генотипирования шести типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 45, 51 и 52), а также дает возможность индивидуально генотипировать шесть типов с высоким риском (ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51 и 52) и три генотипные группы (33/58, 35/39/68 и 56/59/66).

5.3. Тип анализируемого образца

Типом пробы для данного анализа являются цервикальные образцы с использованием консервирующего раствора BD SurePath Preservative Fluid или раствора PreservCyt Solution.

Образцы следует собирать, транспортировать и подготавливать в соответствии с инструкциями в упаковке реагентов для конкретного анализа.

5.4. Функциональное назначение (например, скрининг, мониторинг, диагностика или вспомогательное средство в диагностике)

Для диагностики *in vitro*.

6. Противопоказания и возможные побочные действия

При использовании медицинского изделия квалифицированным медицинским персоналом в рамках установленного производителем назначения и в строгом соответствии с эксплуатационной документацией, противопоказания и побочные действия отсутствуют.

7. Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Медицинское изделие предназначено для профессионального применения в клинической лабораторной диагностике (*in vitro*) квалифицированным персоналом со средним и высшим медицинским образованием, дополнительно прошедшим специальное обучение для работы изделием.

8. Краткий обзор и описание

Следуйте требованиям контроля качества в соответствии с применимым местным, региональным и (или) федеральным законодательством, требованиями аккредитации и методиками контроля качества, принятыми в лаборатории. Положительные и отрицательные контроли BD Onclarity HPV должны тестироваться с каждым набором образцов BD Viper LT. Контрольные образцы для BD Viper LT необходимо располагать в соответствии с руководством по эксплуатации прибора BD Viper LT. Положительный контроль BD Onclarity HPV позволяет отследить только полную непригодность реагентов. Отрицательный контроль BD Onclarity HPV позволяет отследить загрязнение реагентов и (или) окружающей среды. Положительный контроль BD Onclarity HPV содержит клонированные целевые области папилломавируса человека. Данные контроли также можно использовать для внутреннего контроля качества, либо пользователи могут разработать свои собственные материалы для внутреннего контроля качества. Дополнительные контроли можно тестировать в соответствии с рекомендациями или требованиями местных законов, законов штата и (или) государственных законов или аккредитирующих организаций. Надлежащие процедуры внутреннего контроля качества см. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) C24-A3.

Реагенты

Предоставляемые материалы

В каждом наборе контролей для анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay содержатся 24 пробирки с положительным контролем BD Onclarity HPV, содержащие приблизительно 14 430 копий линейаризованной плазмиды HPV 16, 8 325 копий линейаризованной плазмиды HPV 18, 8 418 копий линейаризованной плазмиды HPV 56 и 3 885 копий плазмиды, содержащей последовательность ДНК бета-глобина человека в нуклеиновой кислоте-носителе; и 24 пробирки с отрицательным контролем BD Onclarity HPV, содержащие только нуклеиновую кислоту-носитель. Концентрации ДНК-носителя и плазмид определяются методом ультрафиолетовой спектрофотометрии.

9. Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Перечень медицинских изделий, не входящих в состав МИ, но предусмотренных для использования в комбинации с Набором контролей для анализа на папилломавирус человека:

Наименование	Производитель
Система автоматическая для диагностических анализов in vitro BD Viper LT с принадлежностями	Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США)
Набор реагентов для качественного определения папилломавируса человека методом анализа нуклеиновых кислот	Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США)
Набор пробирок для выделения методом ПЦР	Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США)
Набор пробирок для разбавления образцов при выполнении цитологических анализов на папилломавирус человека	Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США)
Набор кювет для реагентов	Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США)

10. Предупреждения и меры предосторожности

1. Для диагностики in vitro.
2. Набор контролей для анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay используется для оценки эффективности анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay и не должен использоваться с другими методами.
3. Дополнительные особые предупреждения, предостережения и примечания, относящиеся к системе BD Viper LT, см. в соответствующем руководстве пользователя.
4. Поскольку пробирка с положительным контролем BD Onclarity HPV содержит несколько мишеней, надлежащее расположение пробирок для ПЦР анализа BD Onclarity HPV Assay важно для отчета об окончательных результатах.
5. Не принимайте пищу или напитки и не курите в зонах, в которых проводятся работы с образцами или реагентами из набора.

11. Подготовка к проведению контроля качества для BD Viper LT

ПРИМЕЧАНИЕ. Необходимо вручную провести гидратацию контролей BD Onclarity HPV, прежде чем загружать их в штатив для образцов BD Viper LT.

1. Откройте пробирку с отрицательным контролем BD Onclarity HPV и пробирку с разбавителем для образцов BD Onclarity HPV LB8C Diluent.

2. Вылейте все содержимое пробирки с разбавителем для образцов BD Onclarity HPV LBC Diluent в пробирку с отрицательным контролем BD Onclarity HPV.
3. Закройте пробирку с регидратированным отрицательным контролем BD Onclarity HPV. Закройте и утилизируйте пустую пробирку из-под разбавителя для образцов BD Onclarity HPV LBC Diluent.
4. Откройте пробирку с положительным контролем BD Onclarity HPV и пробирку с разбавителем для образцов BD Onclarity HPV LBC Diluent.
5. Вылейте все содержимое пробирки с разбавителем для образцов BD Onclarity HPV LBC Diluent в пробирку с положительным контролем BD Onclarity HPV.
6. Закройте пробирку с регидратированным положительным контролем BD Onclarity HPV. Закройте и утилизируйте пустую пробирку из-под разбавителя для образцов BD Onclarity HPV LBC Diluent.
7. Сверяясь с отчетом о расположении пробирок, поместите регидратированный отрицательный контроль BD Onclarity HPV в соответствующее место на штативе для образцов BD Viper LT.
8. Сверяясь с отчетом о расположении пробирок, поместите регидратированный положительный контроль BD Onclarity HPV в соответствующее место на штативе для образцов BD Viper LT.
9. Контроли готовы к предварительному нагреву вместе с образцами. После гидратации контроли могут храниться при температуре 15–30 °C в течение 24 часов до предварительного нагревания.

12. Функциональные характеристики BD Onclarity HPV Assay

12.1. Аналитическая чувствительность при клиническом уровне среза

Предел обнаружения (ПО) при клиническом уровне среза образца ВПЧ был определен для анализа BD Onclarity HPV Assay с использованием линий ВПЧ-положительных клеток: SiHa (ВПЧ 16), HeLa (ВПЧ 18) и MS751 (ВПЧ 45), а также клонированной плазмидной ДНК, содержащей последовательности следующих генотипов ВПЧ: ВПЧ 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 в консервирующем растворе BD SurePath Preservative Fluid, растворе PreservCyt Solution и разбавителе BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent, содержащих линию ВПЧ-отрицательных клеток (C33A). Линии клеток ВПЧ тестировали по отдельности, тогда как плазмиды ВПЧ тестировали тремя группами: 1) ВПЧ 31, 33, 51, 52 и 59; 2) ВПЧ 56, 58 и 68; 3) ВПЧ 35 и 66.

Проводилось тестирование минимум 45 аналитических копий каждого из шести целевых уровней для линий клеток ВПЧ и 20 аналитических копий каждого из шести целевых уровней плазмид ВПЧ с использованием не менее трех партий реагентов и не менее трех систем BD Viper LT System. ПО представляет собой уровень ДНК ВПЧ в неразведенном образце, имеющем положительные результаты выше клинического уровня среза не менее 95 % времени. Максимальное значение ПО для каждого генотипа ВПЧ и среды описаны в таблице. Значения, выраженные в клетках/мл, представляют собой концентрацию объекта исследования в пробирке с разбавителем для LBC.

Таблица 1 Аналитическая чувствительность

Объект исследования	Среда BD SurePath (95%-ный доверительный интервал)	Среда PreservCyt (95%-ный доверительный интервал)	Разбавитель BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent (95%-й доверительный интервал)
SiHa (ВПЧ 16), клеток/мл	50 (37–67)	163 (117–228)	8,9 (8–13)
HeLa (ВПЧ 18), клеток/мл	208 (168–257)	406 (267–617)	51 (46–56)
MS751 (ВПЧ 45), клеток/мл	862 (669–1111)	1233 (947–1606)	305 (284–343)
ВПЧ 31, копий/мл	830 (718–879)	936 (886–961)	692 (650–817)
ВПЧ 33, копий/мл	1665 (1495–2030)	1880 (1806–1987)	1376 (1272–1451)
ВПЧ 35, копий/мл	1550 (1472–1655)	1655 (1567–1744)	1552 (1317–1780)
ВПЧ 39, копий/мл	1794 (1617–1862)	1880 (1775–2136)	1531 (1419–1685)
ВПЧ 51, копий/мл	1522 (1317–1613)	1343 (1262–1551)	1229 (1155–1353)
ВПЧ 52, копий/мл	814 (776–951)	951 (850–1082)	833 (744–934)
ВПЧ 56, копий/мл	1131 (941–1295)	1085 (1018–1363)	836 (737–911)
ВПЧ 58, копий/мл	2294 (2137–2541)	2611 (2043–2809)	2990 (2656–7819)

ВПЧ 59, копий/мл	1000 (942—1152)	994 (933—1246)	772 (722—899)
ВПЧ 66, копий/мл	862 (823—916)	1014 (911—1101)	701 (646—767)
ВПЧ 68, копий/мл	2367 (2227—2646)	2382 (2231—2746)	2079 (1995—2125)

12.2. Перекрестная реактивность

Для оценки аналитической специфичности анализа BD Onclarity HPV Assay в системе BD Viper LT System использовалась панель с бактериями, дрожжеподобными грибами и культивированными вирусами совместно с клонированными плазмидными ДНК, содержащими последовательности мишеней ВПЧ высокой и низкой степени риска. Каждый компонент, потенциально обладающий перекрестной реактивностью, был протестирован отдельно в консервирующем растворе BD SurePath Preservative Fluid и растворе PreservCyt Solution, содержащих линию ВПЧ-отрицательных клеток (С33А). Микроорганизмы описаны в таблицах. Анализ BD Onclarity HPV Assay не продемонстрировал перекрестную реактивность с какими-либо протестированными микроорганизмами.

Таблица 2 Микроорганизмы, протестированные на аналитическую специфичность

Бактерии*	Бактерии*	Вирусы**
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Аденовирус, тип 5
<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ВЭБ-1, штамм B95-8
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	ЦМВЧ, штамм AD169
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Prevotella bivia</i>	ВИЧ-1
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Prevotella disiens</i>	HSV1
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	HSV2
<i>Bifidobacterium longum</i> , подвид <i>longum</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	ВПЧ высокой степени риска***
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Providencia stuartii</i>	ВПЧ 16
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ВПЧ 18
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	ВПЧ 31
<i>Enterobacter cloacae</i> , подвид <i>cloacae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ВПЧ 33
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	ВПЧ 35
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	ВПЧ 39
<i>Escherichia coli</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	ВПЧ 45
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , подвид <i>nucleatum</i>	Дрожжеподобные грибы/простейшие****	ВПЧ 51
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Candida albicans</i>	ВПЧ 52
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , подвид <i>ozaenae</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	ВПЧ 56
<i>Lactobacillus acidophilus</i>		ВПЧ 58
<i>Mycobacterium smegmatis</i>		ВПЧ 59
		ВПЧ 66
		ВПЧ 68

* Тестирование бактерий проводилось при ориентировочно $1,0 \times 10^7$ КОЕ/мл для всех бактерий, кроме следующих: *Chlamydia trachomatis* ($1,0 \times 10^7$ ЭТ/мл), *Mycobacterium smegmatis* ($2,5 \times 10^6$ КОЕ/мл) и *Ureaplasma urealyticum* ($8,0 \times 10^6$ КОЕ/мл).

** Тестирование вирусов проводилось при $1,0 \times 10^6$ ВЧ/мл.

*** Тестирование плазмидных ДНК ВПЧ высокой степени риска проводилось при $1,0 \times 10^6$ копий/мл.

**** Тестирование дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*) проводилось при ориентировочно $1,0 \times 10^7$ КОЕ/мл; простейших (*Trichomonas vaginalis*) — при $1,4 \times 10^6$ КОЕ/мл.

Таблица 3 Плазмиды ВПЧ низкой степени риска, протестированные на аналитическую специфичность

ВПЧ 6	ВПЧ 69
ВПЧ 11	ВПЧ 70
ВПЧ 26	ВПЧ 73
ВПЧ 30	ВПЧ 82
ВПЧ 34	ВПЧ 97
ВПЧ 53	ВПЧ c85
ВПЧ 67	

* Тестирование плазмидных ДНК ВПЧ низкой степени риска проводилось при $1,0 \times 10^6$ копий/мл.

12.3. Взаимодействующие вещества

Потенциальное взаимодействие в анализе BD Onclarity HPV Assay, проводимом в системе BD Viper LT System, определялось с использованием экзогенных и эндогенных веществ, которые могут содержаться в клинических цервикальных образцах. Специально созданные ВПЧ-отрицательные и ВПЧ-положительные образцы (совместное добавление клеток SiHa, HeLa и MS751 при 3×10^5 ПО) были протестированы в присутствии или в отсутствие каждого потенциально взаимодействующего вещества. Вещества, использованные в данных исследованиях, описаны в табл. 27. Концентрации соответствуют наивысшим уровням вещества, которые не привели к взаимодействию в анализе BD Onclarity HPV Assay.

Таблица 4 Потенциально взаимодействующие вещества

	Разбавитель BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent	Среда BD SurePath	Среда PreservCyt
Потенциально взаимодействующее вещество	Протестированная концентрация	Протестированная концентрация	Протестированная концентрация
KY® (вагинальная смазка)	10 % (масс./об.)	6 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
VCF® (вагинальная контрацептивная пленка)	5 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
VCF® (вагинальная контрацептивная пена)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Conceptrol® (контрацептивный гель)	8 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Monistat® 3*	2 % (масс./об.)	2 % (масс./об.)	1,4 % (масс./об.)
Clotrimazole 7	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Vagistat®-1 Tioconazole	1 % (масс./об.)	2 % (масс./об.)	2 % (масс./об.)
Крем вагинальный Clindamycin	10 % (масс./об.)	8 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Summer's Eve® (спринцовка)	10 % (об./об.)	10 % (об./об.)	10 % (об./об.)
Replens	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	

Zovirax® (Acyclovir) (крем)	10 % (масс./об.)	7 % (масс./об.)	7 % (масс./об.)
Гель Vandazole (вагинальный гель Metronidazole, 0,75 %)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Дезодорант Summer's Eve	2 % (масс./об.)	3 % (масс./об.)	2 % (масс./об.)
Бычий муцин	8 % (об./об.)	8 % (об./об.)	8 % (об./об.)
Прогестерон	20 нг/мл	20 нг/мл	20 нг/мл
Эстрадиол	1,2 нг/мл	1,2 нг/мл	1,2 нг/мл
Цельная кровь	1 % (об./об.)	5 % (об./об.)	5 % (об./об.)
Лейкоциты	1 × 10 ⁶ клеток/мл	1 × 10 ⁶ клеток/мл	1 × 10 ⁶ клеток/мл
Семенная жидкость	10 % (об./об.)	10 % (об./об.)	10 % (об./об.)
Replens	3 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)	10 % (масс./об.)
Промывочный раствор уксусной кислоты**			5 % (об./об.)
Кровь + промывочный раствор уксусной кислоты			5 % кровь (об./об.), 2,5%-й промывочный раствор уксусной кислоты (об./об.)

* Концентрации выше перечисленных привели к ошибкам уровня жидкости при выделении в системе BD Viper LT System.

** Промывочный раствор уксусной кислоты состоит из 1 части безводной уксусной кислоты и 9 частей раствора CytoLyt®.

12.4. Взаимодействие с конкурентными мишенями

В ходе анализа BD Onclarity HPV Assay оценивалась возможность ингибирования обнаружения ВПЧ в случае смешанной инфекции при наличии одной мишени в высокой концентрации, а другой — в низкой. Анализ клеток SiHa, HeLa и MS751 проводился по отдельности или вместе при 3 × ПО в присутствии или в отсутствие конкурентных мишеней ВПЧ на уровне 1,0 × 10⁶ копий/мл в растворе BD SurePath Preservative Fluid, растворе PreservCyt Solution и разбавителе BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent, содержащих линию HPV-отрицательных клеток (C33A) (табл. 28).

Таблица 5 Взаимодействие с конкурентными мишенями

Тип пробирки для анализа на ВПЧ	Отдельные клеточные мишени ВПЧ Мишени при 3 × ПО	Плазмиды ВПЧ на уровне 1 × 10 ⁶ копий/мл	Определение клеточных мишеней ВПЧ в присутствии или в отсутствие конкурентных генотипов (плазмид ВПЧ)
Генотипы G1 с совместно амплифицированными мишенями G1	SiHa (ВПЧ 16)	ВПЧ 18 + ВПЧ 45	Да
	HeLa (ВПЧ 18)	ВПЧ 16 + ВПЧ 45	Да
	ВПЧ 45 (MS751)	ВПЧ 16 + ВПЧ 18	Да
Генотипы G1 с совместно амплифицированными мишенями G2	SiHa + HeLa + MS751	ВПЧ 31 + ВПЧ 33 + ВПЧ 56 + ВПЧ 58 + ВПЧ 59 + ВПЧ 66	Да
Генотипы G1 с совместно	SiHa + HeLa + MS751	ВПЧ 35 + ВПЧ 39 + ВПЧ 51 + ВПЧ 52 + ВПЧ 68	Да

амплифицированными мишенями G3			
--------------------------------	--	--	--

12.5. Воспроизводимость

Воспроизводимость анализа BD Onclarity HPV Assay оценивалась на приборе BD Viper Viper LT с использованием четырехкомпонентной панели, содержащей отрицательные, высокоотрицательные, низкوپоложительные и среднеположительные образцы. Положительные компоненты панели состояли из клеток SiHa, HeLa и MS751, добавленных в пулы ВПЧ-отрицательных клинических образцов BD SurePath, и разбавителя BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent, содержащего линию ВПЧ-отрицательных клеток (С33А). Тестирование панели проводилось на базе равного распределения трех партий реагентов и трех приборов в течение 12 дней. Сводные данные приведены в табл. 29.

Таблица 6 Сводные данные о воспроизводимости анализа BD Onclarity HPV Assay в системе BD Viper LT System

Среда	Линия клеток (генотип)	Уровень панели	Концентрация (клеток/мл)	% правильных	95%-й доверительный интервал	Среднее Ct	Между анализами		Внутри анализа		Итого	
							СО	%КВ	СО	%КВ	СО	%КВ
Sure Path	SiHa (ВПЧ-16)	Отр.	0	100 % (216/216)	(98,25–100 %)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Высокоотриц.	8,8	95,79 % (205/214)	(92,20–97,77 %)	38,42	0,23	0,59	0,40	1,04	0,54	1,41
		Низкополож.	220	95,83 % (207/216)	(92,27–97,79 %)	36,59	0,00	0,00	0,65	1,78	0,67	1,84
		Среднеполож.	660	99,07 % (213/215)	(96,67–99,74 %)	34,98	0,17	0,50	0,55	1,56	0,59	1,68
	HeLa (ВПЧ 18)	Отр.	0	100 % (216/216)	(98,25–100 %)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Высокоотриц.	102	98,61 % (213/216)	(96– 99,53 %)	35,89	0,24	0,68	0,75	2,09	0,85	2,37
		Низкополож.	914	99,54 % (215/216)	(97,42–99,92 %)	32,7	0,16	0,5	0,3	0,92	0,37	1,14
		Среднеполож.	2742	100 % (216/216)	(100–98,25 %)	30,68	0,13	0,43	0,22	0,72	0,3	0,98
	MS-751 (ВПЧ 45)	Отр.	0	100 % (216/216)	(98,25–100 %)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Высокоотриц.	395	100 % (216/216)	(98,25–100 %)	35,77	0	0	0,52	1,45	0,55	1,53
		Низкополож.	3793	100 % (216/216)	(100–98,25 %)	32,71	0,2	0,6	0,26	0,8	0,36	1,1

		Среднеполож.	11378	99,54 % (215/216)	(97,42-99,92 %)	31,33	0,18	0,57	0,35	1,1	0,41	1,31
Среда	Линия клеток (генотип)	Панель ВПЧ (клеток/мл)	Ожидаемый результат	Согласованность в процентах	95%-й доверительный интервал	Среднее Ct	Во время тестирования		Между тестированиями		Итого	
							CO	%KB	CO	%KB	CO	%KB
Cervical Brush Diluent	SiHa (ВПЧ-16)	Отрицательный	>95 % отриц.	100 % (100/100)	96,3-100 %	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Низкоположительный (12,6)	>94 % полож.	94 % (94/100)	87,5-97,2 %	36,77	0,77	2,09	0	0	0,77	2,09
		Среднеположительный (37,8)	>98 % полож.	100 % (100/100)	98,4-100 %	35,45	0,58	1,64	0	0	0,58	1,64
	HeLa (ВПЧ 18)	Отрицательный	>95 % отриц.	100 % (100/100)	96,3-100 %	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Низкоположительный (51)	>94 % полож.	100 % (100/100)	96,3-100 %	33,08	0,38	1,15	0	0	0,38	1,15
		Среднеположительный (153)	>98 % полож.	99 % (99/100)	94,6-99,8 %	31,65	0,40	1,27	0	0	0,40	1,27
	MS-751 (ВПЧ 45)	Отрицательный	>95 % отриц.	100 % (100/100)	96,3-100 %	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
		Низкоположительный (305)	>94 % полож.	99 % (99/100)	94,6-99,8 %	33,14	0,34	1,03	0	0	0,34	1,03
		Среднеположительный (915)	>98 % полож.	100 % (100/100)	96,3-100 %	31,49	0,33	1,04	0	0	0,33	1,04

12.6. Перекрестная контаминация

Было проведено исследование для оценки риска получения ложноположительных результатов либо в ходе одного тестирования (перекрестная контаминация во время тестирования), либо в ходе последующего тестирования (контаминация при переносе материалов между тестированиями) в системе BD Viper LT System. Для консервирующего раствора BD SurePath Preservative Fluid и раствора PreservCyt Solution выполнялось несколько тестов на трех приборах (итого 675 аналитических копий). Для разбавителя Cervical Brush Diluent выполнялось несколько тестов на трех приборах (итого 225 аналитических копий). Каждое тестирование проводилось с использованием образцов, содержащих линию ВПЧ-отрицательных клеток (С33А), в присутствии и в отсутствие клеток SiHa, добавленных в концентрации $1,0 \times 10^5$ клеток/мл, с расположением в шахматном порядке. Общий уровень контаминации как для консервирующего раствора BD SurePath Preservative Fluid, так и для раствора PreservCyt Solution составил 0,00 %, а общий уровень контаминации для разбавителя Cervical Brush Diluent составил 0,44 %.

12.7. Клиническая эффективность

Дизайн клинического исследования анализа BD Onclarity с использованием образцов для жидкостной цитологии по технологии SurePath

В общей сложности в исследование было включено 33 858 женщин. Сбор цервикальных образцов проводился в 31 учреждении, а анализ — в четырех аналитических лабораториях в США. Из них требованиям исследования отвечали 33 634 женщины (99,3 %). Требованиями исследования были возраст ≥ 21 года, наличие информированного согласия, соответствие критериям включения и несоответствие критериям невключения в исследование, отсутствие опыта участия в диагностическом исследовании по заболеваниям шейки матки с 2007 года и отсутствие отзыва разрешения до начала предусмотренных исследованием процедур.

Медианный возраст отвечавших требованиям женщин составил 37 лет: 28,0 % относились к возрастной группе 21–29 лет, 28,3 % к группе 30–39 лет, 43,7 % к группе ≥ 40 лет. В общей сложности у 90,6 % женщин был NILM по результатам цитологии, у 5,8 % — ASC-US, у 3,3 % — > ASC-US и только у 0,2 % женщин был неудовлетворительный результат цитологии.

Процент не подлежащих регистрации итоговых результатов анализа BD Onclarity составил 0,24 % (79/33 570). В расчет не включены образцы, для которых результат не был получен (64/33 634) из-за неправильной маркировки, обработки или объема образца.

В исследовании приняли участие в общей сложности 1960 женщин с ASC-US в возрасте ≥ 21 года, в том числе 1953 с подлежащими оценке результатами. У последних был ASC-US по результатам цитологии и действительные результаты анализа BD Onclarity HPV Assay.

В исследовании приняли участие в общей сложности 22 383 женщины с NILM в возрасте ≥ 30 лет, в том числе 22 284 с подлежащими оценке результатами. У последних был NILM по результатам цитологии и действительные результаты анализа BD Onclarity HPV Assay.

В исследовании приняли участие в общей сложности 29 633 женщины в возрасте ≥ 25 лет, в том числе 29 513 с подлежащими оценке результатами. Подлежали оценке те женщины, у которых были получены действительные результаты цитологии и анализа BD Onclarity HPV Assay.

В табл. 7 приведены положительные результаты анализа BD Onclarity HPV Assay по аналитическим лабораториям и группам пациенток. Распространенность ВПЧ составила 39,1 % в группе с ASC-US (≥ 21 года), 7,9 % в группе с NILM (≥ 30 лет) и 12,7 % в группе первичного скрининга (≥ 25 лет).

Таблица 7 Сводная информация по положительным результатам анализа BD Onclarity HPV Assay по аналитическим лабораториям и группам пациенток

Процент положительных тестов BD Onclarity на ВПЧ ВР			
Аналитическая лаборатория	ASC-US (≥ 21 года)	NILM (≥ 30 лет)	Первичный скрининг (≥ 25 лет)
1	39,5 % (234/592)	9,3 % (644/6921)	14,2 % (1306/9167)
2	36,7 % (126/343)	7,4 % (369/4962)	12,0 % (757/6300)

3	33,3 % (259/778)	7,1 % (372/5219)	12,7 % (941/7434)
4	60,0 % (144/240)	7,3 % (376/5182)	11,3 % (744/6612)
Итого	39,1 % (763/1953)	7,9 % (1761/22 284)	12,7 % (3748/29 513)

В табл. 8 приведены сведения по распространенности положительных результатов анализа BD Onclarity HPV Assay по возрасту и группам пациенток. Распространенность ВПЧ в каждой группе пациенток снижалась с увеличением возраста.

Таблица 8 Сводная информация по положительным результатам анализа BD Onclarity HPV Assay по возрасту и группам пациенток

Процент положительных тестов BD Onclarity на ВПЧ ВР			
Возрастная группа	ASC-US (≥ 21 года)	NILM (≥ 30 лет)	Первичный скрининг (≥ 25 лет)
21-29	54,6 % (398/729)	НД	22,4 % (1216/5432)
30-39	39,2 % (204/521)	10,3 % (889/8663)	13,8 % (1310/9477)
≥40	22,9 % (161/703)	6,4 % (872/13 621)	8,4 % (1222/14 604)
Итого	39,1 % (763/1953)	7,4 % (1761/22 284)	12,7 % (3748/29 513)

Клиническая эффективность — SurePath

Фаза включения

Было проведено многоцентровое проспективное исследование в отношении эффективности анализа BD Onclarity HPV Assay в качестве триажного теста для стратификации женщин с ASC-US по результатам цитологии и их направления на кольпоскопию, в качестве дополнительного теста к анализу на онкоцитологию шейки матки для принятия решений по ведению пациентки и в качестве первичного скринингового теста на рак шейки матки. Исследование состояло из фазы включения и трехлетней фазы последующего наблюдения. В фазе включения к участию в исследовании были приглашены женщины в возрасте ≥ 21 года, проходящие плановое обследование на рак шейки матки. Суммарно в рамках этой фазы с августа 2013 года по июнь 2015 года в исследование было включено 33 858 женщин, наблюдавшихся в 31 клиническом учреждении. После получения письменного информированного согласия были собраны демографические данные и гинекологический анамнез. У каждой женщины были взяты два цервикальных образца, помещенные затем в консервирующую среду для жидкостной цитологии (LBC). Первый образец подвергся цитологическим анализам в трех разных лабораториях, полученные результаты были классифицированы согласно критериям системы Бетесда от 2001 года. В одной из четырех лабораторий был проведен анализ BD Onclarity HPV Assay аликвоты первого образца, взятой до цитологического анализа, на ВПЧ. Результаты определения эффективности приведены ниже. Второй цервикальный образец подвергся анализу BD Onclarity HPV Assay и анализу на ВПЧ, одобренному FDA, в соответствии с инструкциями производителя.

Женщины в возрасте ≥ 21 года с ASC-US по результатам цитологии и женщины в возрасте ≥ 25 лет с неудовлетворительными результатами цитологии были направлены на кольпоскопию. Помимо этого, на кольпоскопию были направлены все женщины в возрасте ≥ 25 лет с положительным результатом анализа на ВПЧ с высоким риском (по данным анализа BD Onclarity HPV Assay и (или) анализа на ВПЧ, одобренного FDA), а также группа случайным образом отобранных женщин (прибл. 5 %) с NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют) по результатам цитологии и отрицательным результатом анализов на ДНК ВПЧ с высоким риском (анализа BD Onclarity HPV Assay и анализа на ДНК ВПЧ, одобренного FDA). Для исключения ошибки наблюдения участницы исследования и специалисты, проводящие кольпоскопию, не получали никакой информации о результатах анализов на ВПЧ и цитологии до завершения кольпоскопии. Кольпоскопия проводилась по стандартному протоколу, то есть образцы отбирались со всех видимых очаговых поражений или участков ацетобелого эпителия. Всем пациенткам было проведено выскабливание цервикального канала, а в случаях отсутствия видимых очаговых поражений или участков ацетобелого эпителия случайным образом отбирался один образец тканей шейки матки в области Z-линии. Все образцы были изучены группой

подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией (Central Pathology Review, CPR), состоящей из трех специалистов по лабораторной диагностике. Решения по спорным результатам принимались по заранее определенному протоколу. Согласно обобщенным рекомендациям Проекта стандартизации терминологии по нижнему аногенитальному плоскоклеточному эпителию для поражений, связанных с ВПЧ, от 2012 года (LAST), для всех анализов клиническая эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay определялась в сравнении с результатами проведенного группой CPR гистопатологического анализа с использованием обычного окрашивания H&E и иммуногистохимического окрашивания H&E с белком p-16²⁴. В целях согласованности, особенно в гистопатологической категории CIN2, клиническая эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay выражена с использованием окрашивания H&E с белком p-16. В целом статистически значимые различия в клинической эффективности анализа BD Onclarity HPV Assay по сравнению с обоими эталонными гистопатологическими методами анализа отсутствуют во всех трех целевых группах пациенток.

Этап последующего наблюдения

Все женщины, которые проходили биопсию на исходном этапе и не получали лечение, и приблизительно 10 % женщин в возрасте ≥ 25 лет с NILM и отрицательным результатом на ВПЧ ВР, которые не проходили биопсию на исходном этапе и не получали лечение, были приглашены к участию в 3-летнем продольном исследовании. Приблизительно 8900 женщин отвечали критериям участия в катamnестическом исследовании. Все женщины, приглашенные к участию в этом 3-летнем продольном исследовании, ежегодно сдают цервикальные цитологические мазки и проходят тестирование ДНК на ВПЧ с использованием анализа BD Onclarity HPV Assay. Всех женщин с $\geq$ ASC-US направляют на кольпоскопию. Кольпоскопия и биопсия проводятся в стандартизованном порядке, как описано выше. Все цервикальные ткани изучаются группой подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией. Выходную кольпоскопию с биопсией и выскабливанием цервикального канала (ЕСС) выполняют всем женщинам на 3-й год. Все женщины, независимо от результатов гистологии, будут находиться под наблюдением на протяжении всего срока исследования, исключая тех, кто получает лечение и выходит из исследования.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ПРИ СКРИНИНГЕ ПАЦИЕНТОК С ASC-US ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В НАПРАВЛЕНИИ НА КОЛЬПОСКОПИЮ

Женщин в возрасте ≥ 21 года с наличием ASC-US по результатам цитологии, независимо от результатов анализа на ВПЧ, направляли на кольпоскопию. Участники исследования и специалисты, проводящие кольпоскопию, не получали никакой информации о результатах тестов на ВПЧ и цитологии до завершения кольпоскопии. Кольпоскопия проводилась в соответствии со стандартизованным протоколом, и все результаты биопсии проходили CPR, как описано выше. Клиническая эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay была измерена с помощью CPR в сравнении с результатами гистологии, указывающими на $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИЗА BD ONCLARITY HPV ASSAY КАК ДОПОЛНЕНИЯ К ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ≥ 30 ЛЕТ

Всех женщин в возрасте ≥ 30 лет с NILM по результатам цитологии и положительным результатом тестирования на ДНК ВПЧ ВР (по данным анализа BD Onclarity HPV Assay и (или) теста на ВПЧ, одобренного FDA), а также женщин из случайным образом отобранной подгруппы (приблизительно 5 %) с NILM по данным цитологии / отрицательным результатом тестирования на ДНК ВПЧ ВР (по данным анализа ВПЧ BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA) направляли на кольпоскопию. Анализы проводились для оценки результатов гистологии в отношении $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 с помощью CPR.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИЗА BD ONCLARITY HPV ASSAY В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОГО ТЕСТА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ СКРИНИНГА НА РАК ШАЙКИ МАТКИ

Женщин в возрасте ≥ 25 лет с наличием ASC-US по результатам цитологии и (или) положительным результатом на ДНК ВПЧ ВР (по данным анализа BD Onclarity HPV Assay и (или) теста на ВПЧ, одобренного FDA), направляли на кольпоскопию на исходном этапе. Все женщины, направленные

на кольпоскопию на исходном этапе, и часть (приблизительно 10 %) женщин в возрасте ≥ 25 лет с NILM по результатам цитологии и отрицательным результатом на ВПЧ ВР, которые не проходили биопсию на исходном этапе и не получали лечения, соответствовали критериям участия в 3-летнем продольном исследовании анализа BD Onclarity HPV Assay. Всех женщин, для которых впоследствии был получен цитологический результат $\geq$ ASC-US, направляли на кольпоскопию; кольпоскопия и биопсия проводились в стандартизованном порядке, как описано выше. Все результаты цервикальной биопсии проверяли с помощью CPR. Выходная кольпоскопия с биопсией и ECC выполнялись у всех женщин. Цели этапа последующего наблюдения в рамках исследования состояли в определении 3-летнего риска (кумулятивной заболеваемости, CIR) развития $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 в разных субпопуляциях исследования, сформированных по статусу ВПЧ и данным цитологии на исходном уровне.

Исходные данные оценивались для всех подлежащих оценке женщин в возрасте от 25 лет. Клиническую эффективность показателя первичного скрининга для анализа BD Onclarity HPV Assay измеряли с помощью CPR в сравнении с результатами гистологии, указывающими на $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, и сравнивали с эффективностью при проведении только цитологии.

Рабочие характеристики в популяции с ASC-US (возраст ≥ 21 года)

В исследовании приняли участие в общей сложности 1960 женщин с ASC-US в возрасте ≥ 21 года, из которых 1953 подлежали оценке. Подлежали оценке те женщины, у которых был получен результат цитологии ASC-US и действительные результаты анализа BD Onclarity HPV Assay. Из 1953 подлежащих оценке женщин с ASC-US 1607 прошли процедуру кольпоскопии с действительным результатом CPR. Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay, фиксировавшиеся как (ВПЧ ВР) положительный или (ВПЧ ВР) отрицательный, совместно с диагнозом CPR представлены в табл. 6. Из 1607 женщин с ASCUS, действительным экспертным диагнозом CPR и результатом анализа BD Onclarity HPV у 105 женщин имелась $\geq$ CIN2 (распространенность 6,5 %) и у 35 женщин имелась $\geq$ CIN3 (распространенность 2,2 %).

Таблица 9 Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay и диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией для популяции с ASC-US

Результат анализа BD Onclarity HPV Assay	Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией					
	NEG	CIN1	CIN2	≥ CIN3	Неизвестный статус заболевания	Итого
Положительный	423	116	58	32	134	763
Отрицательный	888	75	12	3	212	1190
Недействительный/отсутствующий*	6	0	0	0	1	7
Итого	1317	191	70	35	347**	1960

ПРИМЕЧАНИЕ.

* В недействительные/отсутствующие результаты включены неправильно маркированные образцы, ошибки прибора и результаты, непригодные для отчетности.

** 341 женщина не обратилась снова или впоследствии перестала отвечать критериям проведения процедуры кольпоскопии. У трех женщин были получены неудовлетворительные результаты гистологии, и у трех женщин имелись ошибки при сборе образцов для биопсии.

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay в выявлении заболеваний шейки матки высоких степеней (≥ CIN2 и ≥ CIN3) представлена в табл. 7. Чувствительность и специфичность анализа в гистологическом выявлении ≥ CIN2 составили 85,7 % (90/105) и 64,1 % (963/1502) соответственно. Отношение правдоподобности положительного результата (PLR) было оценено как 2,4. Это означает, что положительный результат анализа BD Onclarity HPV Assay в 2,4 раза более вероятен у женщин при наличии ≥ CIN2, чем при наличии < CIN2. Отношение правдоподобности отрицательного результата (NLR) было оценено как 0,2. Это означает, что отрицательный результат анализа BD Onclarity HPV Assay в 5 (1/0,2) раз более вероятен у женщин при наличии < CIN2, чем при наличии ≥ CIN2.

Чувствительность и специфичность анализа на ВПЧ BD Onclarity для гистологического выявления ≥ CIN3 составили 91,4 % (32/35) и 62,0 % (975/1572) соответственно.

Таблица 10 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay в популяции с ASC-US (возраст ≥ 21 года)

Эффективность	≥ CIN2	≥ CIN3
	Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией	
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	85,7 90/105 ^a (77,8, 91,1)	91,4 32/35 ^b (77,6, 97,0)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	64,1 963/1502 (61,7, 66,5)	62,0 975/1572 (59,6, 64,4)
PPV (%) (95%-й ДИ)	14,3 90/629 (13,0, 15,5)	5,1 32/629 (4,3, 5,6)
NPV (%) (95%-й ДИ)	98,5 963/978 (97,6, 99,0)	99,7 975/978 (99,2, 99,9)
PLR (95%-й ДИ)	2,39 (2,13, 2,63)	2,41 (2,03, 2,64)
NLR (95%-й ДИ)	0,22 (0,14, 0,35)	0,14 (0,05, 0,36)
Распространенность заболевания (%)	6,5 105/1607	2,2 35/1607

^a12 из 15 пациенток с отрицательным результатом анализа BD Onclarity HPV Assay и ≥ CIN2 также имели отрицательный результат теста на ВПЧ, одобренного FDA. Три пациентки имели

положительный результат теста на ВПЧ, одобренного FDA, и с использованием метода секвенирования у них был диагностирован ВПЧ с низким риском, тип 67 и (или) 82.

62 из 3 пациенток с отрицательным результатом анализа BD Onclarity HPV Assay и $\geq$ CIN3 также имели отрицательный результат теста на ВПЧ, одобренного FDA. Одна пациентка имела положительный результат теста на ВПЧ, одобренного FDA, и с использованием метода секвенирования у нее был диагностирован ВПЧ с низким риском, тип 67.

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay в выявлении заболеваний шейки матки высоких степеней ($\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3) и эффективность теста на ВПЧ, одобренного FDA, представлены в табл. 8. Чувствительность в гистологическом выявлении $\geq$ CIN2 составила 85,7 % (90/105) для анализа BD Onclarity HPV Assay и 82,9 % (87/105) для теста на ВПЧ, одобренного FDA. Специфичность в гистологическом выявлении $\geq$ CIN2 составила 64,1 % (959/1496) для анализа BD Onclarity HPV Assay и 61,4 % (919/1496) для теста на ВПЧ, одобренного FDA.

Чувствительность в гистологическом выявлении $\geq$ CIN3 составила 91,4 % (32/35) для анализа BD Onclarity HPV Assay и 85,7 % (30/35) для теста на ВПЧ, одобренного FDA. Специфичность в гистологическом выявлении $\geq$ CIN3 составила 62,0 % (971/1566) для анализа BD Onclarity HPV Assay и 59,5 % (932/1566) для теста на ВПЧ, одобренного FDA.

Таблица 11 Сравнение эффективности анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, в популяции с ASC-US (возраст $\geq$ 21 года)

Показатели эффективности	BD Onclarity HPV Assay		Тест на ВПЧ, одобренный FDA	
	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
$\geq$ CIN2; распространенность 6,6 % (105/1601)				
Чувствительность (%)	85,7 (90/105)	(77,8, 91,1)	82,9 (87/105)	(74,5, 88,9)
Специфичность (%)	64,1 (959/1496)	(61,6, 66,5)	61,4 (919/1496)	(58,9, 63,9)
PPV (%)	14,4 (90/627)	(13,0, 15,6)	13,1 (87/664)	(11,8, 14,3)
NPV (%)	98,5 (959/974)	(97,6, 99,0)	98,1 (919/937)	(97,2, 98,7)
PLR	2,39	(2,13, 2,63)	2,15	(1,90, 2,37)
NLR	0,22	(0,14, 0,35)	0,28	(0,18, 0,42)
$\geq$ CIN3; распространенность 2,2 % (35/1601)				
Чувствительность (%)	91,4 (32/35)	(77,6, 97,0)	85,7 (30/35)	(70,6, 93,7)
Специфичность (%)	62,0 (971/1566)	(59,6, 64,4)	59,5 (932/1566)	(57,1, 61,9)
PPV (%)	5,1 (32/627)	(4,3, 5,6)	4,5 (30/664)	(3,7, 5,0)
NPV (%)	99,7 (971/974)	(99,2, 99,9)	99,5 (932/937)	(98,9, 99,8)
PLR	2,41	(2,03, 2,64)	2,12	(1,73, 2,37)
NLR	0,14	(0,05, 0,36)	0,24	(0,11, 0,49)

ПРИМЕЧАНИЕ Эта таблица отражает попарный анализ образцов с действительными результатами анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA. Шесть женщин ($<$ CIN2) с результатом BD Onclarity, но без результата теста на ВПЧ, одобренного FDA, были исключены из этого анализа.

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, в выявлении $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, оцененная с разбивкой по возрастным группам, представлена в табл. 9. Чувствительность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, находилась для $\geq$ CIN2 в диапазоне 68,8–93,6 %. Специфичность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, составила 49,5–78,2 % и 45,9–76,3 % соответственно.

Чувствительность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, в гистологическом выявлении $\geq$ CIN3 составила 85,7–92,9 % и 71,4–92,9 % соответственно. Специфичность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, составила 47,0–77,0 % и 43,7–75,6 % соответственно.

Таблица 12 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, с разбивкой по возрастным группам в популяции с ASC-US (возраст ≥ 21 года)

Показатели эффективности	BD HPV	Тест на ВПЧ, одобренны й FDA	BD HPV	Тест на ВПЧ, одобренны й FDA	BD HPV	Тест на ВПЧ, одобренны й FDA
	21–29 лет		30–39 лет		≥ 40 лет	
≥ CIN2						
Чувствительнос ть (%) (95%-й ДИ)	93,6 44/47 (82,8, 97,8)	91,5 43/47 (80,1, 96,6)	83,3 (35/42) (69,4, 91,7)	78,6 (33/42) (64,1, 88,3)	68,8 (11/16) (44,4, 85,8)	68,8 (11/16) (44,4, 85,8)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	49,5 260/525 (45,3, 53,8)	45,9 241/525 (41,7, 50,2)	63,2 (254/402) (58,4, 67,8)	60,7 (244/402) (55,8, 65,3)	78,2 (445/569) (74,6, 81,4)	76,3 (434/569) (72,6, 79,6)
PPV (%) (95%-й ДИ)	14,2 44/309 (12,6, 15,6)	13,1 (43/327) (11,5, 14,4)	19,1 (35/183) (16,0, 21,9)	17,3 (33/191) (14,2, 20,0)	8,1 (11/135) (5,3, 10,6)	7,5 (11/146) (4,9, 9,7)
NPV (%) (95%-й ДИ)	98,9 (260/263) (97,0, 99,6)	98,4 (241/245) (96,2, 99,4)	97,3 (254/261) (95,2, 98,6)	96,4 (244/253) (94,1, 98,0)	98,9 (445/450) (98,0, 99,5)	98,9 (434/439) (98,0, 99,5)
PLR (95%-й ДИ)	1,85 (1,61, 2,06)	1,69 (1,46, 1,88)	2,26 (1,82, 2,69)	2,00 (1,59, 2,39)	3,15 (1,99, 4,20)	2,90 (1,83, 3,84)
NLR (95%-й ДИ)	0,13 (0,04, 0,35)	0,19 (0,07, 0,44)	0,26 (0,13, 0,49)	0,35 (0,19, 0,60)	0,40 (0,18, 0,71)	0,41 (0,19, 0,73)
≥ CIN3						
Чувствительнос ть (%) (95%-й ДИ)	92,9 (13/14) (68,5, 98,7)	92,9 (13/14) (68,5, 98,7)	92,9 (13/14) (68,5, 98,7)	85,7 (12/14) (60,1, 96,0)	85,7 (6/7) (48,7, 97,4)	71,4 (5/7) (35,9, 91,8)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	47,0 (262/558) (42,8, 51,1)	43,7 (244/558) (39,7, 47,9)	60,5 (260/430) (55,8, 65,0)	58,4 (251/430) (53,7, 62,9)	77,7 (449/578) (74,1, 80,9)	75,6 (437/578) (71,9, 78,9)
PPV (%) (95%-й ДИ)	4,2 (13/309) (3,1, 4,7)	4,0 (13/327) (2,9, 4,4)	7,1 (13/183) (5,3, 8,1)	6,3 (12/191) (4,4, 7,4)	4,4 (6/135) (2,5, 5,5)	3,4 (5/146) (1,7, 4,6)
NPV (%) (95%-й ДИ)	99,6	99,6 (244/245)	99,6	99,2 (251/253)	99,8	99,5 (437/439)

	(262/263) (98,3, 99,9)	(98,2, 99,9)	(260/261) (98,3, 99,9)	(97,8, 99,8)	(449/450) (99,2, 100,0)	(99,0, 99,9)
PLR (95%-й ДИ)	1,75 (1,28, 1,96)	1,65 (1,21, 1,84)	2,35 (1,71, 2,72)	2,06 (1,42, 2,45)	3,84 (2,15, 4,80)	2,93 (1,45, 3,99)
NLR (95%-й ДИ)	0,15 (0,03, 0,67)	0,16 (0,03, 0,72)	0,12 (0,02, 0,52)	0,24 (0,07, 0,69)	0,18 (0,03, 0,66)	0,38 (0,11, 0,85)

Внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют (NILM)

Популяция с NILM (возраст ≥ 30 лет)

В исследовании участвовали в общей сложности 22 383 женщины с NILM в возрасте ≥ 30 лет. Женщины с NILM по результатам цитологии и положительным результатом на ВПЧ (1991) и женщины из случайной подгруппы (1228) с отрицательным результатом на ВПЧ (по данным анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA) направлялись на кольпоскопию для постановки гистологического диагноза. Из 3219 женщин, направленных на кольпоскопию, 2591 женщина прошла процедуру кольпоскопии с действительными результатами CPR и анализа BD Onclarity HPV. Для учета разных коэффициентов отбора из групп с положительными и отрицательными результатами на ВПЧ при расчете оценок эффективности применялась поправка на верификацию (VBA). Для внесения поправки рассчитывалось вероятное количество случаев заболевания, которые были бы выявлены, если бы кольпоскопию прошли все женщины.

Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay для популяции с NILM (возраст ≥ 30 лет) в формате ВПЧ ВР положительный или ВПЧ ВР отрицательный и данные экспертной диагностики CPR обобщены в табл. 13.

Таблица 13 Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay и экспертной диагностики CPR для популяции с NILM (возраст ≥ 30 лет)

Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay	Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией				Неизвестный статус заболевания	Итого
	NEG	CIN1	CIN2	≥ CIN3		
Положительный	1198	93	27	43	400	1761
Отрицательный	1184	36	7	3	19293	20523
Недействительный/отсутствующий^a	5	1	0	0	93	99
Итого	2387	130	34	46	19786 ^b	22383

^a В недействительные/отсутствующие результаты включены неправильно маркированные образцы, ошибки прибора и результаты, непригодные для отчетности.

^b 19 164 женщины не были отобраны для прохождения кольпоскопии. 609 женщин не обратились снова или впоследствии перестали отвечать критериям проведения процедуры кольпоскопии. У шести женщин были получены неудовлетворительные результаты гистологии, и у семи женщин имелись ошибки при сборе образцов для биопсии.

Популяция с NILM (возраст ≥ 30 лет) — оценка качества диагностики

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay в выявлении цервикальных изменений с высокой степенью злокачественности отражена в табл. 11. Нескорректированные оценки чувствительности и специфичности при гистологическом выявлении ≥ CIN2 составляют 87,5 % (78,5; 93,1) и 48,6 % (46,6; 50,5) соответственно. Отношение правдоподобности положительного результата при выявлении ≥ CIN2 составило 5,86 (скорректированные оценки), что указывает на высокую вероятность истинности положительного результата. Отношение правдоподобности отрицательного результата при выявлении ≥ CIN2 составило 0,26 (грубые оценки) и 0,60

(скорректированные оценки), что указывает на высокую вероятность корреляции отрицательного результата с отсутствием заболевания.

Чувствительность и специфичность при выявлении $\geq$ CIN2 с поправкой на верификацию (VBA) составили 44,4 % (27,2; 76,2) и 92,4 % (92,1; 92,8) соответственно.

Нескорректированные оценки чувствительности и специфичности при выявлении $\geq$ CIN3 составили 93,5 % (82,5; 97,8) и 48,2 % (46,3; 50,2) соответственно. Отношение правдоподобности положительного результата при выявлении $\geq$ CIN3 составило 9,02 (скорректированные оценки). Это означает, что положительный результат анализа на ВПЧ почти в 9 раз более вероятен у пациентки с гистологической $\geq$ CIN3, чем у пациентки с $<$ CIN3. Отношение правдоподобности отрицательного результата составило 0,3 (скорректированные оценки), что указывает на высокую вероятность корреляции отрицательного результата с отсутствием заболевания.

Чувствительность и специфичность с поправкой на VBA при выявлении $\geq$ CIN3 составили 69,3 % (42,0; 100,0) и 92,3 % (92,0; 92,7) соответственно.

Таблица 14 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay в популяции с NILM (возраст $\geq$ 30 лет)

Эффективность	Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией			
	$\geq$ CIN2		$\geq$ CIN3	
	Нескорректированная оценка	Скорректированная оценка (%; 95%-й ДИ)	Нескорректированная оценка	Скорректированная оценка (%; 95%-й ДИ)
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	87,5 70/80 (78,5, 93,1)	44,4 (27,7, 76,2)	93,5 43/46 (82,5, 97,8)	69,3 (42,0, 100,0)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	48,6 1220/2511 (46,6, 50,5)	92,4 (92,1, 92,8)	48,2 1227/2545 (46,3, 50,2)	92,3 (92,0, 92,7)
PPV (%) (95%-й ДИ)	5,1 70/1361 (4,6, 5,5)	5,1 (3,9, 6,3)	3,2 43/1361 (2,8, 3,4)	3,0 (2,1, 3,9)
NPV (%) (95%-й ДИ)	99,2 1220/1230 (98,6, 99,5)	99,5 (99,0, 99,9)	99,8 1227/1230 (99,3, 99,9)	99,9 (99,7, 100,0)
PLR (95%-й ДИ)	1,70 (1,52, 1,83)	5,86 (3,63, 10,11)	1,81 (1,59, 1,92)	9,02 (5,48, 13,21)
NLR (95%-й ДИ)	0,26 (0,14, 0,44)	0,60 (0,26, 0,78)	0,14 (0,05, 0,36)	0,33 (0, 0,63)
Распространенность заболевания (%)	3,1 80/2591	0,9 (0,5, 1,4)	1,8 46/2591	0,3 (0,2, 0,6)

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, при выявлении $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 показана в табл. 12.

Таблица 15 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, в популяции с NILM (возраст $\geq$ 30 лет)

Эффективность	Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией			
	Нескорректированные оценки		Скорректированные оценки	
	BD HPV	Тест на ВПЧ, одобренный FDA	BD HPV	Тест на ВПЧ, одобренный FDA
$\geq$ CIN2; нескорректированная распространенность 3,1 %, скорректированная распространенность 0,9 %				
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	87,5 70/80 (78,5, 93,1)	82,5 66/80 (72,7, 89,3)	44,1 (27,7, 77,8)	40,3 (25,2, 69,0)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	48,6 1220/2508 (46,7, 50,6)	52,3 1312/2508 (50,4, 54,3)	92,4 (92,1, 92,8)	93,4 (93,1, 93,8)

PPV (%) (95%-й ДИ)	5,2 70/1358 (4,6, 5,5)	5,2 66/1262 (4,6, 5,7)	5,0 (3,9, 6,1)	5,3 (4,1, 6,5)
NPV (%) (95%-й ДИ)	99,2 1220/1230 (98,6, 99,5)	98,9 1312/1326 (98,4, 99,4)	99,5 (98,9, 99,9)	99,4 (98,9, 99,8)
PLR (95%-й ДИ)	1,70 (1,52, 1,84)	1,73 (1,52, 1,90)	5,82 (3,65, 10,19)	6,14 (3,83, 10,59)
NLR (95%-й ДИ)	0,26 (0,14, 0,44)	0,33 (0,20, 0,52)	0,61 (0,24, 0,78)	0,64 (0,33, 0,80)
≥ CIN3; нескорректированная распространенность 1,8 %, скорректированная распространенность 0,3 %				
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	93,5 43/6 (82,5, 97,8)	87,0 40/46 (74,3, 93,9)	69,5 (42,8, 100,0)	63,3 (38,7, 94,9)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	48,3 1227/2542 (46,3, 50,2)	51,9 1320/2542 (50,0, 53,9)	92,3 (92,0, 92,7)	93,3 (93,0, 93,7)
PPV (%) (95%-й ДИ)	3,2 43/1358 (2,8, 3,4)	3,2 40/1262 (2,7, 3,5)	3,0 (2,2, 4,0)	3,2 (2,3, 4,2)
NPV (%) (95%-й ДИ)	99,8 1227/1230 (99,3, 99,9)	99,5 1320/1326 (99,1, 99,8)	99,9 (99,7, 100,0)	99,9 (99,7, 100,0)
PLR (95%-й ДИ)	1,81 (1,59, 1,92)	1,81 (1,54, 1,98)	9,05 (5,52, 13,19)	9,49 (5,82, 14,42)
NLR (95%-й ДИ)	0,14 (0,05, 0,36)	0,25 (0,12, 0,49)	0,33 (0, 0,62)	0,39 (0,06, 0,66)

Примечание. Эта таблица отражает попарный анализ образцов с действительными результатами анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA. Три женщины с результатами BD Onclarity, но без результатов теста на ВПЧ, одобренного FDA, были исключены из этого анализа.

Популяция первичного скрининга (возраст ≥ 25 лет)

В исследовании приняли участие в общей сложности 29 633 женщины в возрасте ≥ 25 лет, в том числе 29 513 с подлежащими оценке результатами. Подлежали оценке те женщины, у которых были получены действительные результаты цитологии и анализа BD Onclarity HPV Assay.

Медианный возраст участвовавших в исследовании женщин из популяции первичного скрининга составил 39 лет; 18 % были в возрасте 25–29 лет, 32 % были в возрасте 30–39 лет, 50 % были в возрасте ≥ 40 лет. Приблизительно 79 % женщин были белыми, 18 % — чернокожими или афроамериканками.

В общей сложности 5534 женщины в возрасте ≥ 25 лет прошли процедуру кольпоскопии с действительным результатом CPR (централизованной проверки патологии) и анализа BD Onclarity HPV.

Алгоритмы скрининга

Анализ BD Onclarity HPV как инструмент для скрининга первой линии оценивался путем сравнения алгоритма первичного скрининга с алгоритмом цитологии, см. рис. 1 и 2.

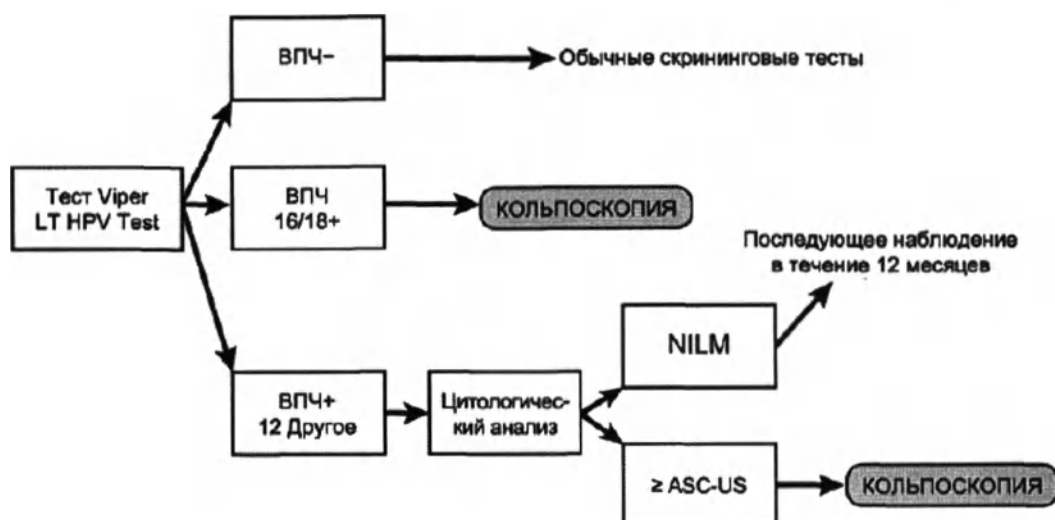


Рисунок 1 Алгоритм первичного скрининга

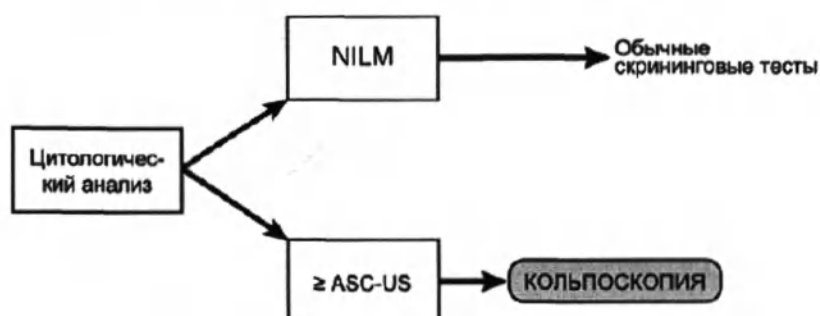


Рисунок 2 Алгоритм цитологии

Эффективность алгоритма первичного скрининга с генотипированием ВПЧ 16 и 18 и с контрольной цитологией и алгоритма цитологии (с проведением только цитологии) оценивали и сравнивали в популяции первичного скрининга. Для этого использовали показатели чувствительности, специфичности, PPV, NPV, PLR и NLR в выявлении $\geq \text{CIN}2$ и $\geq \text{CIN}3$. Результаты представлены в табл. 13. В сравнении с проведением только цитологии алгоритм первичного скрининга улучшает выявление заболевания, а также уменьшает количество кольпоскопий: чувствительность в выявлении $\geq \text{CIN}3$ выше на 15,0 %, частота кольпоскопических исследований ниже на 2,3 % (относительное снижение на 27,2 %).

Таблица 16 Сравнение эффективности алгоритма первичного скрининга и алгоритма цитологии

Показатели эффективности	$\geq \text{CIN}2$; распространенность (скорректированная) = 1,9 %			$\geq \text{CIN}3$; распространенность (скорректированная) = 0,8 %		
	Алгоритм первичного скрининга	Алгоритм цитологического скрининга	Разница	Алгоритм первичного скрининга	Алгоритм цитологического скрининга	Разница
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	53,72 (44,18, 65,52)	47,42 (39,31, 57,77)	6,30 ^a (2,39, 10,51)	64,24 (50,59, 79,65)	49,20 (38,31, 62,64)	15,05 ^a (9,12, 22,26)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	94,80 (94,53, 95,06)	92,36 (92,03, 92,67)	2,45 ^a (2,17, 2,74)	94,39 (94,11, 94,66)	91,96 (91,63, 92,27)	2,43 ^a (2,15, 2,72)
PPV (%)	16,48	10,59	5,89 ^a	8,98	5,00	3,97 ^a

(95%-й ДИ)	(14,58, 18,48)	(9,34, 12,00)	(4,67, 7,16)	(7,70, 10,49)	(4,09, 5,98)	(3,14, 4,88)
NPV (%)	99,08	98,92	0,15 ^a	99,68	99,53	0,15 ^a
(95%-й ДИ)	(98,66, 99,41)	(98,53, 99,27)	(0,07, 0,24)	(99,44, 99,85)	(99,28, 99,71)	(0,09, 0,20)
PLR	10,34	6,20	4,13 ^a	11,46	6,12	5,34 ^a
(95%-й ДИ)	(8,36, 12,76)	(5,06, 7,62)	(3,18, 5,50)	(8,99, 14,22)	(4,74, 7,82)	(4,00, 7,09)
NLR	0,49	0,57	-0,08 ^a	0,38	0,55	-0,17 ^a
(95%-й ДИ)	(0,36, 0,59)	(0,46, 0,66)	(-0,12, -0,04)	(0,22, 0,52)	(0,41, 0,67)	(-0,25, -0,11)
Частота кольпоскопии	6,11	8,39	-2,28 ^a	6,11	8,39	-2,28 ^a
(95%-й ДИ)	(5,83, 6,38)	(8,08, 8,72)	(-2,58, -2,00)	(5,83, 6,38)	(8,08, 8,72)	(-2,58, -2,00)

^aОбозначает статистически значимую разницу на уровне 0,05.

Исходный риск развития заболевания у женщин с NILM по результатам цитологии и отрицательным результатом теста BD Onclarity на ВПЧ

В группе первичного скрининга сравнение исходного риска развития заболевания производилось между женщинами с NILM по результатам цитологии и женщинами с отрицательным результатом BD Onclarity на ВПЧ. Для женщин с отрицательным результатом BD Onclarity на ВПЧ исходный риск $\geq$ CIN3 составил 0,20 %, а для женщин с NILM по результатам цитологии — 0,47 %. Добавление NILM по результатам цитологии к отрицательному результату BD Onclarity на ВПЧ привело к незначительному уменьшению риска $\geq$ CIN3 (0,19 против 0,20).

Таблица 17 Исходный риск развития заболевания у женщин из группы первичного скрининга (возраст $\geq$ 25) с NILM по результатам цитологии и отрицательным результатом анализа BD Onclarity на ВПЧ

Подгруппа	Процент пациенток с данным результатом	Риск $\geq$ CIN3 (95%-й ДИ)	Риск $\geq$ CIN2 (95%-й ДИ)
NILM	91,61	0,47 (0,29, 0,72)	1,08 (0,73, 1,47)
HPV HR NEG	87,30	0,20 (0,03, 0,45)	0,63 (0,29, 1,07)
HPV HR NEG и NILM	82,95	0,19 (0,01, 0,46)	0,56 (0,20, 1,01)

Эффективность у невакцинированных и вакцинированных женщин

Клинические учреждения привлекали для исследований как вакцинированных, так и не вакцинированных от ВПЧ женщин. Лимит участия вакцинированных пациенток составлял приблизительно 10 %. Итоговая доля вакцинированных пациенток составила 9,1 %, и еще у 1,4 % статус вакцинации был неизвестен или не указан. Статус вакцинации сообщался пациентками самостоятельно.

Первая вакцина против ВПЧ появилась в 2006 году, а клинические исследования проводились в 2013–2015 гг. Следовательно, большинство вакцинированных женщин, участвовавших в исследовании, были моложе 30 лет (всего 3064 вакцинированных пациентки, в том числе 2625 моложе 30 лет). Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay у вакцинированных и невакцинированных женщин (исключая женщин с неизвестным или не указанным статусом вакцинации) приведена ниже для женщин с ASC-US по данным цитологии (в возрасте 21–29 лет) и для подгруппы популяции первичного скрининга (25–29 лет).

Таблица 18 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay у вакцинированных и не вакцинированных женщин с ASC-US по данным цитологии (21–29 лет)

Показатели эффективности	≥ CIN2			
	Не вакцинированные (распространенность 7,8 %)		Вакцинированные (распространенность 9,7 %)	
	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
Чувствительность	100,0 % (31/31)	(89,0 %, 100,0 %)	80,0 % (12/15)	(54,8 %, 93,0 %)
Специфичность (%)	48,9 % (180/368)	(43,8 %, 54,0 %)	52,1 % (73/140)	(43,9 %, 60,2 %)
PPV (%)	14,2 % (31/219)	(13,3 %, 15,5 %)	15,2 % (12/79)	(10,7 %, 18,8 %)
NPV (%)	100,0 % (180/180)	(98,1 %, 100,0 %)	96,1 % (73/76)	(91,3 %, 98,6 %)
PLR	1,96	(1,82, 2,17)	1,67	(1,11, 2,16)
NLR	0	(0, 0,23)	0,38	(0,13, 0,89)
Показатели эффективности	≥ CIN3			
	Не вакцинированные (распространенность 2,0 %)		Вакцинированные (распространенность 3,2 %)	
	Оценка	95%-й ДИ	Оценка	95%-й ДИ
Чувствительность	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	80,0 % (4/5)	(37,6 %, 96,4 %)
Специфичность (%)	46,0 % (180/391)	(41,2 %, 51,0 %)	50,0 % (75/150)	(42,1 %, 57,9 %)
PPV (%)	3,7 % (8/219)	(3,6 %, 4,0 %)	5,1 % (4/79)	(2,4 %, 6,6 %)
NPV (%)	100,0 % (180/180)	(98,6 %, 100,0 %)	98,7 % (75/76)	(95,9 %, 99,8 %)
PLR	1,85	(1,82, 2,04)	1,60	(0,74, 2,12)
NLR	0	(0, 0,71)	0,40	(0,07, 1,28)

Таблица 19 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay у вакцинированных и не вакцинированных женщин в популяции первичного скрининга (25–29 лет)

Эффективность	Нескорректированная оценка		Скорректированная оценка	
	Не вакцинированные	Вакцинированные	Не вакцинированные	Вакцинированные
≥ CIN2				
Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	67,05 59/88 (56,69, 75,97)	60,00 15/25 (40,74, 76,60)	58,85 (41,92, 76,31)	59,26 (39,57, 76,83)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	68,86 690/1002 (65,93, 71,65)	79,64 223/280 (74,54, 83,94)	89,39 (88,39, 90,33)	93,78 (92,35, 95,43)
PPV (%) (95%-й ДИ)	15,90 59/371 (13,54, 18,15)	20,83 15/72 (14,46, 27,29)	15,97 (12,11, 19,79)	20,18 (10,83, 30,54)
NPV (%) (95%-й ДИ)	95,97 690/719 (94,75, 97,03)	95,71 223/233 (93,74, 97,45)	98,45 (97,00, 99,27)	98,86 (98,07, 99,44)
PLR (95%-й ДИ)	2,15 (1,78, 2,53)	2,95 (1,89, 4,20)	5,54 (3,80, 7,43)	9,53 (6,04, 14,24)
NLR (95%-й ДИ)	0,48 (0,35, 0,63)	0,50 (0,29, 0,75)	0,46 (0,26, 0,65)	0,43 (0,25, 0,65)
Частота кольпоскопии (95%-й ДИ)			12,21 (11,24, 13,23)	7,59 (5,84, 9,11)
Распространенность (95%-й ДИ)			3,31 (2,39, 4,67)	2,58 (1,65, 3,69)
≥ CIN3				

Чувствительность (%) (95%-й ДИ)	81,58 31/38 (66,58, 90,78)	61,54 8/13 (35,52, 82,29)	58,48 (31,62, 92,66)	61,35 (34,93, 86,50)
Специфичность (%) (95%-й ДИ)	67,68 712/1052 (64,79, 70,44)	78,08 228/292 (72,99, 82,45)	88,59 (87,57, 89,54)	93,17 (91,77, 94,93)
PPV (%) (95%-й ДИ)	8,36 31/371 (6,83, 9,54)	11,11 8/72 (6,51, 15,54)	8,12 (5,43, 11,07)	11,20 (4,58, 19,77)
NPV (%) (95%-й ДИ)	99,03 712/719 (98,24, 99,51)	97,85 228/233 (96,44, 99,00)	99,20 (97,80, 99,90)	99,42 (98,87, 99,88)
PLR (95%-й ДИ)	2,52 (2,03, 2,92)	2,81 (1,57, 4,13)	5,12 (2,68, 8,28)	8,98 (4,86, 14,76)
NLR (95%-й ДИ)	0,27 (0,14, 0,49)	0,49 (0,23, 0,83)	0,47 (0,08, 0,77)	0,41 (0,14, 0,69)
Частота кольпоскопии (95%-й ДИ)			2,21 (11,24, 13,23)	7,59 (5,84, 9,11)
Распространенность (95%-й ДИ)			1,70 (0,92, 2,97)	1,39 (0,68, 2,25)

Сравнение результатов анализа BD Onclarity HPV Assay для клинических образцов BD SurePath PreQuot и PostQuot

Для сравнения эффективности анализа BD Onclarity HPV Assay при тестировании цервикального образца до (PreQuot) или после (PostQuot) стандартной цитологической обработки использовался дизайн исследования эквивалентности.

В сравнительное исследование тестов PreQuot и PostQuot было включено в общей сложности 3879 пациенток. В ходе базового исследования 0,5 мл цервикального образца, хранящегося в BD SurePath, вручную переносили в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube (PreQuot). После стандартной обработки с маркировкой BD PrepMate 0,5 мл оставшегося в BD SurePath цервикального образца, вручную переносили в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube (PostQuot). Сравнительные характеристики образцов PreQuot и PostQuot, прошедших анализ BD Onclarity HPV Assay, приведены в табл. 20 и 21.

Таблица 20 Согласованность результатов анализа BD Onclarity HPV Assay для образцов PreQuot и PostQuot

Группа	Согласованность положительных результатов в процентах (95%-й ДИ)	Согласованность отрицательных результатов в процентах (95%-й ДИ)	Общая согласованность результатов в процентах (95%-й ДИ)
NIILM ≥ 30 лет (%)	86,0	99,3	98,3
	(80,3, 90,3)	(98,8, 99,5)	(97,8, 98,8)
ASC-US ≥ 21 года (%)	100,0	97,7	98,5
	(95,0, 100,0)	(93,5, 99,2)	(95,8, 99,5)
>ASC-US ≥ 21 года (%)	97,6	100,0	98,1
	(91,8, 99,4)	(83,2, 100,0)	(93,3, 99,5)
Группа скрининга ≥ 25 лет (%)	91,0	99,0	98,1
	(87,7, 93,4)	(98,6, 99,3)	(97,6, 98,5)

Таблица 21 Сравнение результатов анализа BD Onclarity HPV Assay для образцов PreQuot и PostQuot

Результат анализа BD Onclarity HPV Assay для образцов PostQuot	Результат анализа BD Onclarity HPV Assay для образцов PreQuot							
	ASC-US $\geq$ 21		>ASC-US $\geq$ 21		NILM $\geq$ 30		Все пациентки $\geq$ 25	
	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
Положительный	73	3	83	0	160	18	353	30
Отрицательный	0	129	2	19	26	2431	35	3052
Итого	73	132	85	19	186	2449	388	3082

Клиническая эффективность — образцы PreservCyt и образцы BD Onclarity HPV Cervical Brush

Отбор образцов BD Onclarity HPV Cervical Brush и образцов PreservCyt был произведен у 836 соответствующих протоколу женщин, наблюдаемых вследствие аномального теста Папаниколау или инфекции ВПЧ, или женщин, посетивших клинику в ходе обычного визита, в двух клинических исследовательских центрах, расположенных в различных географических регионах в Европе. Отбор двух образцов проводился у каждой включенной в исследование пациентки в следующем порядке: сначала образец PreservCyt, затем образец BD Onclarity HPV Cervical Brush (транспортировался в пробирке BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent Tube). Из каждого флакона с цитологическим образцом производился отбор аликвоты 0,5 мл в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube. Результаты цитологического анализа, результаты анализа на ДНК ВПЧ (тест Digene® Hybrid Capture 2 (hc2) High-Risk HPV DNA Test) и результаты теста Roche LINEAR ARRAY® HPV Genotyping Test (RLA) были доступны для большинства образцов. Результаты гистологического анализа были доступны для большинства пациенток, посещавших клинику по лечению заболеваний высокой степени риска. Кроме того, в каждом исследовательском центре в исследование были включены остаточные образцы (PreservCyt) со связанными результатами анализа на цитологию, анализа на ДНК ВПЧ (тест Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test), теста Roche LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test и, при наличии, гистологического анализа. Для каждого включенного образца производился отбор аликвоты 0,5 мл в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube. Всего было включено 510 ретроспективных образцов; результаты гистологического анализа были доступны для 234 женщин.

Все образцы были протестированы в системе BD Viper LT System в соответствии с инструкцией к набору для анализа и руководством пользователя. Для каждого типа среды были рассчитаны клиническая чувствительность и специфичность обнаружения заболевания, определенного как: 1) интраэпителиальная цервикальная неоплазия (CIN2) либо более высокий результат гистологического анализа; или 2) интраэпителиальная цервикальная неоплазия (CIN3) либо более высокий результат гистологического анализа. Окончательный анализ данных включает результаты анализа BD Onclarity HPV Assay для 361 образца PreservCyt и суммарно для 515 образцов BD Onclarity HPV Cervical Brush. Оценочные значения по эффективности выявления цервикальных изменений с высокой степенью злокачественности для анализа BD Onclarity HPV Assay и анализа hc2 представлены для среды PreservCyt в табл. 22 и 23, а для образцов BD Onclarity HPV Cervical Brush — в табл. 25 и 26.

Результаты анализа BD Onclarity HPV Assay также сопоставляли с результатами анализа на ДНК ВПЧ из теста Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test и теста Roche LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test, представлявшими собой совокупный базис сравнения. Положительный результат как теста hc2, так и теста RLA (высокой степени риска) определяются как положительный совокупный базис сравнения. Отрицательный результат как теста hc2, так и теста RLA (высокой степени риска) определяются как отрицательный совокупный базис сравнения. Если результаты анализов не согласуются (или результаты для обоих тестов недоступны), результат совокупного базиса сравнения считается неопределенным. Согласованность положительных и отрицательных результатов в процентах и общая согласованность в процентах рассчитывались для каждого типа среды относительно совокупного базиса сравнения. В окончательный анализ данных были включены результаты анализа BD Onclarity HPV Assay и совокупного базиса сравнения (независимо от результатов гистологического анализа), полученные для 674 образцов PreservCyt (табл. 24).

Таблица 22 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay со средой PreservCyt Media по сравнению с результатами гистологического анализа (CIN2+)

	BD Onclarity HPV Assay		Тест hc2 на ДНК ВПЧ	
	Оценка	95%-й доверительный интервал	Оценка	95%-й доверительный интервал
Чувствительность	96,4 % (163/169)	(92,5, 98,4)	97,0 % (160/165)	(93,1, 98,7)
Специфичность	49,0 % (94/192)	(42,0, 56,0)	40,8 % (75/184)	(33,9, 48,0)

Таблица 23 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay со средой PreservCyt Media по сравнению с результатами гистологического анализа (CIN3+)

	BD Onclarity HPV Assay		Тест hc2 на ДНК ВПЧ	
	Оценка	95%-й доверительный интервал	Оценка	95%-й доверительный интервал
Чувствительность	95,6 % (86/90)	(89,1, 98,3)	97,7 % (85/87)	(92,0, 99,4)
Специфичность	35,4 % (96/271)	(30,0, 41,3)	29,8 % (78/262)	(24,6, 35,6)

Таблица 24 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay со средой PreservCyt Media по сравнению с совокупным базисом сравнения

BD Onclarity HPV Assay	Результаты для совокупного базиса сравнения						
	Положительный	Отрицательный	Неопределенный*	Итого	Согласованность положительных результатов в процентах (95%-й доверительный интервал)	Согласованность отрицательных результатов в процентах (95%-й доверительный интервал)	Общая согласованность в процентах (95%-й доверительный интервал)
Положительный	249	10	20	279	97,3 % (94,5 %, 98,7 %)	97,3 % (95,1 %, 98,5 %)	97,3 % (95,7%, 98,3%)
Отрицательный	7	361	27	395			
Итого	256	371	47	674			

* Результаты для теста hc2 и теста RLA не согласуются или результаты для обоих тестов были недоступны.

Таблица 25 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay с BD Onclarity HPV Cervical Brush по сравнению с результатами гистологического анализа (CIN2+)

Лаборатория		BD Onclarity HPV Assay		Тест hc2 на ДНК ВПЧ	
		Оценка	95%-й доверительный интервал	Оценка	95%-й доверительный интервал
А	Чувствительность	97,2 % (104/107)	(92,1 %, 99,0 %)	99,1 % (106/107)	(94,9 %, 99,8 %)
	Специфичность	17,1 % (24/140)	(11,8 %, 24,2 %)	21,4 % (30/140)	(15,4 %, 28,9 %)
В	Чувствительность	100,0 % (121/121)	(96,9 %, 100,0 %)	97,5 % (116/119)	(92,8 %, 99,1 %)
	Специфичность	37,4 % (55/147)	(30,0 %, 45,5 %)	43,0 % (61/142)	(35,1 %, 51,2 %)

Таблица 26 Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay с BD Onclarity HPV Cervical Brush по сравнению с результатами гистологического анализа (CIN3+)

Лаборатория		BD Onclarity HPV Assay		Тест hc2 на ДНК ВПЧ	
		Оценка	95%-й доверительный интервал	Оценка	95%-й доверительный интервал
А	Чувствительность	97,3 % (72/74)	(90,7 %, 99,3 %)	98,6 % (73/74)	(92,7 %, 99,8 %)
	Специфичность	14,5 % (25/173)	(10,0 %, 20,5 %)	17,3 % (30/173)	(12,4 %, 23,7 %)
В	Чувствительность	100,0 % (60/60)	(94,0 %, 100,0 %)	98,3 % (57/58)	(90,9 %, 99,7 %)
	Специфичность	26,4 % (55/208)	(20,9 %, 32,8 %)	31,0 % (63/203)	(25,1 %, 37,7 %)

Ограничения методики

Набор контролей для анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Control Set не позволяет адекватно контролировать обработку образцов. Инструкции по подготовке и тестированию контролей обработки образца см. в инструкции анализа на папилломавирус человека BD Onclarity HPV Assay.

13. Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения

Материалы, используемые при производстве данного продукта, не содержат животных тканей или тканей животного происхождения.

Система отслеживания компании BD соответствует всем требованиям по безопасности и отслеживаемости материалов животного происхождения, используемых при производстве продукции компании BD. Поставщики обязаны заполнять подробную анкету «Требования по безопасности и отслеживаемости для поставщиков ингредиентов и изготовителей комплектного оборудования» в целях оценки происхождения, отслеживаемости и безопасности приобретаемых материалов.

Продукт не является производным крови или плазмы крови человека и не содержит ингредиентов человеческого происхождения.

14. Условия применения, хранения и транспортировки медицинского изделия

Изделия разрабатываются, изготавливаются и упаковываются таким образом, чтобы их характеристики и функциональные свойства, определенные для их предназначенного применения, не ухудшались во время транспортировки и хранения с учетом инструкций и информации, предоставляемой совместно с упаковкой.

Срок годности изделия: 528 дней.

Условия хранения

Все остальные реагенты допускается хранить при температуре 2-33 °С, влажности воздуха и давлении 100 кПа.

Не вскрытые наборы реагентов стабильны до истечения срока годности.

Условия применения

Оптимальные условия окружающей среды для анализа HPV: 18-27 °С при относительной влажности 20-85 % и давлении 100 кПа.

Условия транспортировки

Во время транспортировки набор стабилен при температуре хранения 2 -33 °С до истечения срока годности, указанного на упаковке

15. Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия

Удаление и уничтожение отходов согласно национальным стандартам и местным правилам утилизации. При использовании медицинского изделия образуются отходы, которые классифицируются и уничтожаются (утилизируются) как медицинские отходы класса Б (эпидемиологически опасные отходы) в соответствии СанПиН 2.1.3684-21.

При утилизации использованных или неиспользованных реагентов, а также любых других загрязненных расходных материалов следует выполнять процедуры, применимые для инфекционных и потенциально инфекционных продуктов.

Каждая лаборатория несет ответственность за обработку образующихся отходов и стоков в соответствии с их характером и степенью опасности, а также за их утилизацию (или организацию их обработки и утилизации), в соответствии с действующими нормативными документами.

16. Гарантия производителя

Производитель гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

17. Перечень национальных и международных нормативных документов/стандартов, которым соответствует медицинское изделие.

Стандарт	Наименование
ГОСТ Р ИСО 18113-1-	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования.
ГОСТ Р ИСО 18113-2	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения.
98/79/EC: 1998	Директива Европейского парламента 98/79/EC и Совета от 27 октября 1998 года в отношении изделий медицинских диагностических in vitro.
MEDDEV 2.12-1	Руководящие указания по системе надзора над медицинскими приборами.

MEDDEV 2.14/3	Руководящие указания IVD: Поставка инструкции по применению и другой информации в отношении изделий медицинских диагностических in vitro.
ISO 14971 EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
ГОСТ Р ИСО 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании медицинских изделий, на этикетках и в сопроводительной документации.
ГОСТ Р EN 13612	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro.
ГОСТ Р ИСО 23640	Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro.
ГОСТ Р EN 13641	Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro.
ISO 13485 EN ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования.
21 CFR 820	Свод федеральных правил, Регламент системы контроля качества, часть 820.

18. Маркировка изделия.

Маркировка медицинского изделия содержит следующие символы:

Символ	Описание
	Изготовитель
	Использовать до
	Номер по каталогу
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Ограничение температуры
	Код партии
	Обратитесь к инструкции по применению
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Контроль
	Контроль с положительным результатом
	Контроль с отрицательным результатом
	Этой стороной вверх. Хранить в вертикальном положении.
	Хрупкое, обращаться осторожно!

19. Рекламация

По вопросам качества продукции обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Бектон Дикинсон Восток»

(ООО «Бектон Дикинсон Восток»)

Российская Федерация, 127051, г. Москва, ул. Садовая-Самотечная, 24/27, 2 этаж, помещение 1, комната 18.

Тел.: +7 (495)775-85-82

Адрес электронной почты: complaints_CIS@bd.com

(Перевод с английского языка на русский язык)

«УТВЕРЖДАЮ»
«Бектон, Дикинсон энд Компани» (Becton, Dickinson and Company), США
Менеджер международного отдела регистрации
(должность)
Жан-Франсуа Коплин
(имя)
/подпись/
9 марта 2022 г.

РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ:

Набор контролей для анализа на папилломавирус человека.

Производитель: Бектон, Дикинсон энд Компани, США (Becton, Dickinson and Company, USA)

/Штамп: Штат Северная Каролина
Округ Дарем

Настоящим удостоверяю, что следующие лица лично посетили меня и подтвердили проставление своих подписей на прилагаемом документе:

Жан Франсуа Коплин

Имя исполнителя (ей)

Дата: 09 марта 2022 г.

/подпись/

Подпись нотариуса

Дата истечения срока действия лицензии: 20 ноября 2023 г./

/Печать: Маурицио Шавес-Хернандес * Округ Дарем, штат Северная Каролина *
Нотариус * Дата истечения срока действия лицензии: 20 ноября 2023 г./

2022 г.

Перевод данного текста выполнен переводчиком Юдиным Юрием Константиновичем.

Российская Федерация

Город Москва.

Шестого июня две тысячи двадцать второго года.

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Юдина Юрия Константиновича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022-

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Л.В. Дейнеко

Пронумеровано, пронумеровано и скреплено печатью 35 лист(-а,-ов).

Л.В. Дейнеко

