

«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 кювет для реагентов.

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

**OPERATIONAL DOCUMENTATION FOR MEDICAL DEVICE:**

BD Viper PCR Extraction Reagent Trough with Piercing Tool.

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

Mauricio Chavez-Hernandez  
Notary Public's Signature

My Commission Expires 20 Nov 2023



2022 г.

**Содержание**

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Наименование медицинского изделия.....                                                                                                                          | 4  |
| 2. Производитель (изготовитель) 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. Предусмотренное применение и принцип действия медицинского изделия .....                                                                                        | 5  |
| 9. Общее описание медицинского изделия .....                                                                                                                       | 10 |
| 10. Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки .....                                                                                                   | 12 |
| 11. Предупреждения и меры предосторожности .....                                                                                                                   | 12 |
| 12. Функциональные характеристики BD Onclarity HPV Assay .....                                                                                                     | 15 |
| 12.1. Аналитическая чувствительность при клиническом уровне среза.....                                                                                             | 15 |
| 12.2. Перекрестная реактивность.....                                                                                                                               | 16 |
| 12.3. Взаимодействующие вещества .....                                                                                                                             | 18 |
| 12.4. Взаимодействие с конкурентными мишенями.....                                                                                                                 | 19 |
| 12.5. Воспроизводимость.....                                                                                                                                       | 19 |
| 12.6. Перекрестная контаминация .....                                                                                                                              | 22 |
| 12.7. Клиническая эффективность .....                                                                                                                              | 22 |
| 13. Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и (или) человеческого происхождения ..... | 39 |
| 13.1. Информация в соответствии с данными государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения о содержащихся в медицинском изделии.....     | 39 |
| 13.2. Информация об использовании материалов животного происхождения .....                                                                                         | 39 |
| 13.3. Информация об использовании материалов человеческого происхождения.....                                                                                      | 39 |
| 14. Условия применения, хранения и транспортировки медицинского изделия .....                                                                                      | 39 |
| 14.1. Условия хранения.....                                                                                                                                        | 39 |
| 14.2. Условия применения.....                                                                                                                                      | 39 |
| 14.3. Условия транспортировки .....                                                                                                                                | 39 |
| 15. Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия.....                                                                                         | 39 |
| 16. Гарантия производителя .....                                                                                                                                   | 40 |
| 17. Перечень национальных и международных нормативных документов/стандартов, которым соответствует медицинское изделие .....                                       | 40 |
| 18. Маркировка изделия содержит следующие символы.....                                                                                                             | 41 |
| 19. Рекламация .....                                                                                                                                               | 42 |



**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. Пробирки 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. Пробирки для выделения ДНК парамагнитными частицами;
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 текст                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | Пробирки 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 | Пробирки для выделения ДНК парамагнитными частицами                                                                                                                   | 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 П 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.<br><i>Примечание: Прибор BD Totalys MultiProcessor является системой для автоматизации начального этапа работы (англ. «Front End Automation», аббревиату «FEA»), в связи с чем в тексте могут встречаться так 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>«Прибор для автоматизации пробоподготовки при проведении цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor с принадлежностями».</li> <li>«Набор для подготовки образцов для прибора BD Totalys SlidePrep, в вариантах исполнения».</li> <li>«Набор для подготовки цитологических препаратов для прибора для автоматизации пробоподготовки перед проведением цитологических исследований BD Totalys MultiProcessor».</li> </ul> | 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 кювет с реагентами.

I. Набор кювет с реагентами - 12 уп., каждая кювета включает в себя 5 запечатанных резервуаров, содержащие:

1. Элюирующий буфер (25,4 мл);
2. Нейтрализующий буфер (19,4 мл);
3. Связывающая кислота (16,5 мл);
4. Промывочный буфер (72,5 мл);
5. Лизирующий буфер (15,5 мл);

II. Прокалывающее устройство.

**2. Производитель (изготовитель) 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 52/54 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США).

**4. Уполномоченный представитель производителя (изготовителя) медицинского изделия**

По вопросам качества продукции обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Бектон Дикинсон Восток»  
(ООО «Бектон Дикинсон Восток»)

Адрес: Российская Федерация, 127051, г. Москва, ул. Садовая – Самотечная, 24/27, 2 этаж, помещение I, комната 18.

Тел/факс: +7 495 775 85 82

Адрес электронной почты: [complaints\\_CIS@bd.com](mailto:complaints_CIS@bd.com)

**5. Назначение медицинского изделия**

Предназначена для выделения ДНК из клинических образцов с использованием технологии BD FOX Extraction после химического лизиса клеток с последующим связыванием ДНК парамагнитными частицами, отмыванием связанной нуклеиновой кислоты и элюированием в совместимом с амплификацией буфера.

**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 метода является цервикальный мазок.

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

Медицинское изделие применяется для диагностики *in vitro*.

## **6. Противопоказания и возможные 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. Предусмотренное применение и принцип действия медицинского изделия**

BD Onclarity HPV Assay — это тест на основе амплификации ДНК для качественного выявления типов вируса папилломы человека (ВПЧ) с высокой степенью риска. Анализ выявляет все типы ВПЧ с высоким риском (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), 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). Цервикальные образцы, тестирование которых проводится с помощью анализа BD Onclarity HPV Assay, включают комплект BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit, флакон BD SurePath Vial и раствор PreservCyt Solution (используется аликвота, отбираемая до или после обработки для теста Папаниколау BD SurePath или Thin-Prep. Анализ BD Onclarity HPV Assay проводится с помощью системы BD Viper LT System.

В основе анализа BD Onclarity HPV Assay лежат два основных этапа обработки:

- 1) автоматизированная подготовка образца для гомогенизации матрицы, лизирования клеток и выделения клеточной ДНК;
- 2) ПЦР-амплификация целевых последовательностей ДНК с применением праймеров и детекторных зондов с флуоресцентной меткой для ВПЧ и бета-глобина человека.



Амплификация и обнаружение бета-глобина человека включены в анализ BD Onclarity HPV Assay, чтобы дифференцировать ВПЧ-отрицательные образцы и образцы, не выдающие сигнала ВПЧ вследствие недостаточной клеточной массы в образце. Бета-глобин человека служит внутренним контролем теста в целом, позволяя одновременно оценивать обработку, выделение и амплификацию образца. В анализе BD Onclarity HPV Assay используются целевые области ВПЧ для праймеров и зондов (онкогены E6/E7), которые обеспечивают надежное выявление генотипов ВПЧ, снижая потенциальный риск невыявления вследствие делеций и (или) мутаций нуклеиновых кислот.

Перед анализами ПЦР образцы устанавливаются для предварительного нагрева в станцию предварительного нагрева BD Pre-warm Heater. Предварительный нагрев также позволяет лизировать клетки и высвободить ДНК. После охлаждения образцы загружаются в прибор BD Viper LT. Прогретые образцы переносятся в пробирки для выделения, содержащие частицы оксида железа на растворимой пленке.

Затем частицы со связанной ДНК фиксируются на стенках пробирки для выделения с помощью магнитов, а несвязанный материал удаляется из пробирки. Частицы промываются, для выделения очищенной ДНК добавляется элюирующий буфер с высоким уровнем pH.

Наконец, уровень pH приводится к оптимальному для амплификации целевой последовательности с помощью буфера нейтрализации.

Система BD Viper LT переносит выделенные из образцов нуклеиновые кислоты и положительный и отрицательный контроли в пробирки для ПЦР.

Анализ BD на основе ПЦР основан на амплификации и детекции целевых последовательностей ДНК с помощью праймеров для амплификации и детекторных зондов с флуоресцентной меткой.

Пробирки для ПЦР собраны в отрывные полосы и содержат сухие реагенты. Обрабатываемый образец добавляется в пробирку для ПЦР, которая содержит праймеры для амплификации, детекторный зонд с флуоресцентной меткой, фермент, активируемый теплом (ДНК-полимераза Taq), и другие реагенты, необходимые для ПЦР. Пробирки для ПЦР запечатываются, после чего закрывается модуль считывателя. Далее следует этап амплификации и детекции. Результаты выводятся автоматически на основании алгоритма, заданного во вкладыше в упаковке реагентов для данного анализа.

### **Процедура подготовки к анализу BD Onclarity HPV Assay**

#### **Сбор и транспортировка образцов**

Обращайтесь со всеми образцами так, как если бы они были способны переносить инфекционные заболевания.

#### **Сбор образцов**

Сбор образцов BD SurePath или PreservCyt должен производиться с помощью эндоцервикального приспособления типа «метелка» или щетки/шпателя, как описано во вкладыше в упаковку BD SurePath или PreservCyt. После сбора образцы BD SurePath или PreservCyt можно хранить и транспортировать в оригинальных флаконах в течение не более 30 дней при температуре 2–30 °C, в течение 180 дней при температуре 2–8 °C или в течение 180 дней в замороженном состоянии при температуре -20 °C до переноса в пробирки BD Onclarity HPV LBC Specimen Diluent Tube.

#### **Перенос образцов в пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube**

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Дополнительную информацию см. на вкладыше к пробиркам BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

Аликвоту образца LBC объемом 0,5 мл необходимо вручную перенести из оригинального флакона LBC в пробирку для разбавления BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube. При работе с пробиркой BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube и флаконом с образцом LBC надевайте перчатки. Если перчатки коснулись образца, немедленно смените перчатки во избежание контаминации других образцов. Одновременно обрабатывайте только один образец.

#### **Перенос образцов BD SurePath вручную до или после обработки для теста BD SurePath**

**ПРИМЕЧАНИЕ.** На вкладыше к устройствам для обработки микропрепаратов BD PrepStain Slide Processor или BD Totalys SlidePrep приведены инструкции по отбору аликвоты из флакона с образцом BD SurePath перед проведением теста Папаниколау BD SurePath в жидкой среде.

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременно обрабатывайте только один образец.

1. Нанесите на пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube идентификационные данные пациентки.
2. Снимите крышку с пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.
3. Для обеспечения гомогенности смеси обработайте флакон для образцов BD SurePath на вортексе в течение 10–20 с.
4. С помощью стойкого к аэрозолям наконечника быстро перенесите 0,5 мл из флакона с образцом в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube в течение одной минуты после обработки на вортексе.
5. Утилизируйте наконечник пипетки.

ПРИМЕЧАНИЕ. Необходимо использовать отдельный наконечник пипетки для каждого образца.

6. Плотно закройте крышку пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.
7. Переверните пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube 3–4 раза, чтобы образец и разбавитель как следует перемешались.

#### **Автоматический перенос образцов BD SurePath с помощью BD Totalys MultiProcessor до или после обработки для теста BD SurePath**

1. В руководстве пользователя BD Totalys MultiProcessor приведены инструкции по отбору аликвоты из флакона BD SurePath Collection Vial.
2. На вкладыше пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube приведены инструкции по установке пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube в MultiProcessor для автоматического переноса аликвоты.

#### **Перенос образцов PreservCyt вручную до или после обработки для теста Папаниколау ThinPrep**

ПРИМЕЧАНИЕ. Перед проведением теста ThinPrep ознакомьтесь с подробными инструкциями по отбору аликвоты из флакона с образцом PreservCyt в приложении к руководству по эксплуатации системы ThinPrep 2000/5000 System.

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременно обрабатывайте только один образец.

1. Нанесите на пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube идентификационные данные пациентки.
2. Снимите крышку с пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.
3. Для обеспечения гомогенности смеси обработайте флакон с образцом PreservCyt на вортексе при высокой скорости в течение 8–12 с.
4. С помощью стойкого к аэрозолям наконечника немедленно перенесите 0,5 мл из флакона с образцом в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.
5. Утилизируйте наконечник пипетки.

ПРИМЕЧАНИЕ. Необходимо использовать отдельный наконечник пипетки для каждого образца.

6. Плотно закройте крышку пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.
7. Переверните пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube 3–4 раза, чтобы образец и разбавитель как следует перемешались.

#### **СБОР ОБРАЗЦОВ С ПОМОЩЬЮ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ЩЕТОК**

1. Вставьте цервикальную щетку BD Onclarity HPV Cervical Brush в эндоцервикс до положения, при котором большинство нижних щетинок будут расположены на уровне маточного зева. Медленно поверните на четверть — половину оборота в одном направлении. Во избежание нежелательного кровотечения избегайте чрезмерного поворачивания цервикальной щетки.
2. Снимите крышку с пробирки BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent Tube и немедленно вставьте щетку до дна.
3. Осторожно сломайте стержень по риску. Не допускайте разбрызгивания содержимого.
4. Плотно закройте пробирку крышкой.

#### **Транспортировка образцов**



Транспортировка собранных цервикальных образцов должна осуществляться в оригинальных флаконах при температуре 2–30 °С. Транспортировка образцов должна осуществляться в соответствии с действующими национальными, федеральными, региональными и местными правилами транспортировки этиологических агентов.

### **Хранение образцов**

Сбор образцов BD SurePath или PreservCyt должен производиться с помощью эндоцервикального приспособления типа «метелка» или щетки/шпателя, как описано во вкладыше в упаковку BD SurePath или PreservCyt. После сбора образцы BD SurePath или PreservCyt можно хранить и транспортировать в оригинальных флаконах в течение не более 30 дней при температуре 2–30 °С, в течение 180 дней при температуре 2–8 °С или в течение 180 дней в замороженном состоянии при температуре -20 °С до переноса в пробирки BD Onclarity HPV LBC Specimen Diluent Tube. После переноса в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube разбавленный образец можно хранить при температуре 2–30 °С в течение не более 15 дней или при температуре -20 °С в течение не более 90 дней.

Хранение и транспортировка образцов, находящихся на цервикальных щетках в пробирках BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent Tube, в лабораторию и (или) исследовательский центр должны производиться в течение 30 дней после отбора при условии хранения при 2–30 °С, в течение 180 дней после отбора при условии хранения при 2–8 °С или в течение 180 дней после отбора при условии хранения при -20 °С. Срок транспортировки и хранения образца не должен превышать срок годности пробирки с разбавителем для цервикальных щеток.

### **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Необходимо включать по одному положительному (BD Onclarity HPV Positive Control) и отрицательному контрольному образцу (BD Onclarity HPV Negative Control) в каждый анализ и для каждого нового номера партии набора реагентов. Контроли необходимо располагать в соответствии с руководством по эксплуатации системы BD Viper LT System. Контрольный образец HPV Positive Control поможет отследить полную непригодность реагентов. Контрольный образец BD Onclarity HPV Negative Control отслеживает контаминацию реагентов и (или) окружающей среды. Дополнительные контрольные образцы могут быть протестированы в соответствии с рекомендациями или требованиями местного, регионального и (или) федерального законодательства и организаций, занимающихся аккредитацией.

#### **Подготовка к проведению контроля качества**

1. Откройте пробирку с отрицательным контрольным образцом BD Onclarity HPV Negative Control и пробирку с разбавителем BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

2. Вылейте все содержимое пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube в пробирку BD Onclarity HPV Negative Control.

3. Закройте пробирку с регидратированным отрицательным контрольным образцом BD Onclarity HPV Negative Control.

Закройте и утилизируйте пустую пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

4. Откройте пробирку с положительным контрольным образцом BD Onclarity HPV Positive Control и пробирку с разбавителем BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

5. Вылейте все содержимое пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube в пробирку BD Onclarity HPV Positive Control.

6. Закройте пробирку с регидратированным отрицательным контрольным образцом BD Onclarity HPV Positive Control.

Закройте и утилизируйте пустую пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

7. Сверяясь с отчетом о расположении пробирок, поместите пробирки с регидратированными контрольными образцами BD Onclarity HPV Positive Control и BD Onclarity HPV Negative Control в соответствующие места на штативе BD Viper LT Specimen Rack.

8. Контрольные образцы готовы к предварительному нагреву вместе с отобранными образцами. После гидратации контрольные образцы могут храниться до предварительного нагрева в течение 24 часов при температуре 2–30 °С.



## Методика обработки для всех образцов

ПРИМЕЧАНИЕ. Если образцы были заморожены, прежде чем приступить к их обработке, убедитесь, что они полностью оттаяли при комнатной температуре, и перемешайте их переворачиванием.

1. Сверяясь с отчетом о расположении пробирок, поместите образцы в надлежащем порядке на штатив BD Viper LT Specimen Rack и зафиксируйте их.
2. Образцы готовы к предварительному нагреву.
3. Прежде чем продолжить, смените перчатки во избежание контаминации.

## Методика предварительного нагрева

ПРИМЕЧАНИЕ. Процедуру предварительного нагрева необходимо выполнять для всех образцов, чтобы обеспечить гомогенизацию матрицы образца до загрузки в систему BD Viper LT System. Невыполнение предварительного нагрева образцов может отрицательно повлиять на эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и (или) системы BD Viper LT

System.

1. Вставьте штатив BD Viper LT Specimen Rack в нагреватель BD Pre-warm Heater и выберите протокол предварительного нагрева для анализа BD Onclarity HPV Assay на приборе BD Viper LT.
2. Нагреватель BD Pre-warm Heater автоматически произведет предварительный нагрев отобранных и контрольных образцов в соответствии с протоколом предварительного нагрева для анализа BD Onclarity HPV Assay.
3. По завершении выполнения протокола предварительного нагрева для анализа BD Onclarity HPV Assay извлеките штатив из нагревателя и установите в прибор BD Viper LT.
4. После предварительного нагрева образцы можно хранить при температуре 2–30 °C не более 7 дней без необходимости повторного предварительного нагрева перед тестированием в системе BD Viper LT System.
5. После предварительного нагрева контроли можно хранить при температуре 2–30 °C в течение не более 24 часов без необходимости еще раз предварительно нагревать перед тестированием в системе BD Viper LT System.

## Методика анализа

Подробные инструкции по использованию и техническому обслуживанию компонентов системы в руководстве пользователя прибора BD Viper LT.

## Интерпретация результатов тестирования

Для анализа BD Onclarity HPV Assay применяется полимеразная цепная реакция в реальном времени для обнаружения вируса папилломы человека (ВПЧ) в клинических образцах. Все расчеты выполняются автоматически программным обеспечением BD Viper LT. Наличие или отсутствие клинически значимого количества ДНК ВПЧ определяется по циклу ПЦР (Ct), во время которого сигнал пересекает предварительно заданный порог. При анализе будет выделен, амплифицирован и определен в качестве внутреннего контроля фрагмент гена бета-глобина человека в целях оценки качества обработки, выделения и амплификации образца, а также для обнаружения ингибиторов ПЦР. Если сигнал ВПЧ выше порога цикла, при интерпретации результата алгоритм будет использовать внутренний контроль. Если сигнал ВПЧ ниже или равен порогу цикла, внутренний контроль будет игнорироваться алгоритмом.

В отчет с результатами по пробиркам для образцов ВПЧ включается результат HR (высокая степень риска, сочетание всех генотипов). Положительный символ в этой колонке говорит о том, что в результате анализа на ВПЧ был обнаружен один или несколько генотипов.

В колонках представлены отдельные генотипы и сочетания генотипов. В случае расшифровки результатов для генотипа, они включаются в отчет, как описано ниже. Если не настроена автоматическая расшифровка результатов для генотипов, то результаты скрываются под значком «ключ».

Прибор можно настроить на расшифровку результатов / предоставление отчетов по отдельным генотипам после завершения анализа. Подробные инструкции по разрешению автоматического



предоставления отчетов по генотипам см. в приложении по анализу на ВПЧ к руководству по эксплуатации системы BD Viper LT System. Если результаты контрольных образцов отличаются от ожидаемых, результаты тестирования пациентов не будут включены в отчет.

Подробная информация об интерпретации результатов тестирования описана в инструкции на анализ BD Onclarity HPV Assay.

#### **Установка кювет в системе**

Извлеките кювету с реагентами для выделения из пакета. Загрузите кювету в заднюю правую часть прибора. Инструмент пробивки должен находиться слева от загружаемой кюветы. Сначала установите заднюю часть кюветы, а затем опустите переднюю. Поверните два блокировочных механизма к задней стороне, чтобы закрепить кювету (на рис. 1 показаны блокировочные механизмы, повернутые к задней стороне). Не протыкайте и не снимайте защитную фольгу.



Рисунок 1 – Блокировочные механизмы кюветы

#### **9. Общее описание медицинского изделия**

Набор кювет для реагентов содержит 12 индивидуально упакованных коробок для транспортировки набора (в каждой коробке находится одна кювета), в прозрачном нейлоновом пакете со скользящей пластиковой застежкой.

Каждая кювета включает в себя 5 запечатанных резервуаров с реагентами для выделения и лизирования и инструмент для прокалывания фольгированной поверхности кюветы, обеспечивающий доступ к реагентам во время процесса выделения ДНК:

1. Элюирующий буфер (25,4 мл);
2. Нейтрализующий буфер (19,4 мл);
3. Связывающая кислота (16,5 мл);
4. Промывочный буфер (72,5 мл);
5. Лизирующий буфер (15,5 мл);
6. Прокалывающее устройство (находится в некупоренной полости).

Размер кюветы, 5 секций (ДхШхВ): 23,9 x 12,4 x 8,9 см  $\pm$  5 %

#### **Компонентный состав медицинского изделия**

| Химическое описание содержимого |                  |                      |                                                                                                                          |                   |                  |
|---------------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| Компоненты                      |                  |                      | Компоненты и концентрация                                                                                                |                   |                  |
| 1. Элюирующий буфер             |                  |                      | NaCl=6,5%                                                                                                                |                   |                  |
| 2. Нейтрализующий буфер         |                  |                      | Трис-HCl= 180,0 ммоль/л;<br>Tris Base 20,0 ммоль/л;<br>Хлорид магния =12,0 ммоль/л;<br>Твин-20= 0,0009%<br>Proclin 0,03% |                   |                  |
| 3. Связывающая кислота          |                  |                      | H2 SO4 = 20,8%                                                                                                           |                   |                  |
| 4. Промывочный буфер            |                  |                      | Твин-20= 0,1%<br>Proclin 300 = 0,03%                                                                                     |                   |                  |
| 5. Лизирующий буфер             |                  |                      | NaCl = 29,2%                                                                                                             |                   |                  |
| Физико-химические свойства      |                  |                      |                                                                                                                          |                   |                  |
|                                 | Элюирующий буфер | Нейтрализующий буфер | Связывающая кислота                                                                                                      | Промывочный буфер | Лизирующий буфер |
| рН                              | >12,0            | 7,2-7,4              | <2.0                                                                                                                     | 5,0-6,0           | >12,5            |
| Цвет                            | прозрачный       | прозрачный           | бесцветный                                                                                                               | бесцветный        | прозрачный       |
| Запах                           | характерный      | характерный          | характерный                                                                                                              | характерный       | характерный      |



## 10. Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Перечень медицинских изделий, не входящих в состав МИ, но предусмотренных для использования в комбинации с Набором кювет для реагентов:

| 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) |
| Пробирки 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) |
| Пробирки для выделения ДНК парамагнитными частицами                                                       | Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США) |
| Набор контролей для анализа на папилломавирус человека                                                    | Becton, Dickinson and Company (Бектон Дикинсон энд Компани), 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, USA (США) |

## 11. Предупреждения и меры предосторожности

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ.** Кювета с реагентами для выделения содержит коррозионно-активные вещества.

При работе с данными реагентами настоятельно рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты, такие как нитрильные перчатки, средства защиты глаз и халаты.

Растворы могут быть очень едкими и могут вызывать тяжелые химические ожоги кожи и слизистых оболочек.

Избегайте попадания в глаза и на кожу.

Не вдыхайте дым, пар или аэрозоль реагентов и жидких отходов.

Опасно при проглатывании. Не ешьте и не пейте рядом с данными реагентами.

В случае контакта с реагентами немедленно снимите всю загрязненную одежду.

Немедленно очистите кожу водой с мылом и тщательно промойте чистой водой.

В случае попадания в глаза немедленно промыть глаза большим количеством воды и обратиться за медицинской помощью

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ.** Отработанные наконечники, жидкие отходы, кюветы с реагентами, пробирки для выделения и использованные микролунки и пробирки для ПЦР необходимо поместить в пакет с застежкой и утилизировать в соответствии с федеральными и региональными правилами и рекомендациями учреждения

Анализ BD Onclarity HPV Assay HE предназначен:

- для использования с целью определения необходимости в лечении (например, в хирургическом или лазерном удалении шейки матки) в отсутствие дисплазии шейки матки высокой степени;
- для использования у женщин, прошедших гистерэктомию;
- для обработки образцов помимо тех, которые были собраны врачом с помощью комплекта BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit, эндоцервикальной щетки и шпателя или приспособления типа «метелка» и помещены во флакон BD SurePath Vial или раствор PreservCyt Solution.

В редких случаях встречаются раковые заболевания шейки матки с отрицательным результатом на ВПЧ. Также ни один скрининговый тест на онкологию не обладает 100%-й чувствительностью. Данное устройство следует применять для первичного скрининга на рак шейки матки, тщательно изучив рабочие характеристики, указанные на этой этикетке, а также рекомендации в профессиональных руководствах.

Применение этого теста не оценивалось в отношении женщин, подвергшихся хирургическому или лазерному удалению шейки матки, а также беременных женщин.

1. Для диагностики *in vitro*.

2. Дополнительные сведения о предупреждениях, мерах предосторожности и процедурах очистки, относящихся к автоматическим приборам, см. в руководстве пользователя системы BD Viper LT System.

3. В клинических образцах могут присутствовать патогенные микроорганизмы, в том числе вирусы гепатита и вирус иммунодефицита человека. При работе со всеми компонентами, загрязненными кровью и другими биологическими жидкостями, необходимо соблюдать «Стандартные меры предосторожности» и инструкции учреждения.

Дополнительные особые предупреждения, предостережения и примечания, относящиеся к BD Viper LT, см. в руководстве пользователя системы BD Viper LT System.

Образец

4. Цервикальные образцы, анализ которых проводится с помощью BD Onclarity HPV Assay, включают образцы, собранные с помощью комплекта BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit, или образцы во флаконе BD SurePath (с использованием аликвоты, отбираемой до или после проведения теста Папаниколау BD SurePath), или раствор PreservCyt Solution (с использованием аликвоты, отбираемой до или после проведения теста Папаниколау ThinPrep).

5. Для оптимальной эффективности анализа BD Onclarity HPV Assay необходимо соблюдать правила сбора образцов и обращения с ними, а также выполнять анализ в пределах срока годности пробирок BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

6. Для проведения цитологических анализов образцов в жидких средах используйте только пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

7. Для сбора образцов с помощью цервикальных щеток используйте только комплект BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit.

8. Чтобы уменьшить нежелательное кровотечение, при сборе образцов не поворачивайте цервикальную щетку слишком сильно.

9. Ломая стержень цервикальной щетки, постарайтесь не разбрызгать, не пролить и не создать аэрозоль из содержимого.

Не допускайте контаминации головки цервикальной щетки.

10. Не тестируйте пробирки BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent Tube, если таковые поступили в лабораторию без щеток. Возможен ложноотрицательный результат теста.

11. Каждый образец перед отправкой в лабораторию необходимо снабдить надлежащей этикеткой.

12. Соблюдайте осторожность во избежание перекрестной контаминации при работе с образцами. Убедитесь, что контейнеры с образцами не соприкасаются друг с другом. При утилизации использованных материалов не переносите их над открытыми контейнерами. Если перчатки коснулись образца, смените их во избежание контаминации.

13. При недостаточном или избыточном дозировании образца LBC в пробирку BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube эффективность анализа может снизиться. Жидкость в чрезмерно наполненных пробирках может вылиться на поверхность прибора BD Viper LT, что может привести к контаминации.

14. При переносе образцов в пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube применяйте только полипропиленовые наконечники, стойкие к аэрозолям.

15. Для автоматического переноса можно использовать только систему BD Totalys MultiProcessor для переноса образцов BD SurePath LBC в пробирки BD Onclarity HPV LBC Diluent Tube.

Анализ/реагент



16. В системе BD Viper LT System для образцов и контролей применяйте только пробирки с крышками, допускающими пробивание. Не снимайте крышки, допускающие пробивание, перед обработкой в приборе. Обязательно заменяйте все пробитые крышки на новые перед обработкой в приборе.

17. Реагенты из наборов с разными номерами партий не являются взаимозаменяемыми и не подлежат смешиванию.

18. Пакеты с реагентами, содержащие неиспользованные пробирки для ПЦР, НЕОБХОДИМО тщательно запечатывать после вскрытия. Перед запечатыванием пакета с реагентами убедитесь, что внутри имеется влагопоглотитель.

19. Используйте только наконечники для пипетки BD Viper LT, поставляемые компанией BD с системой BD Viper LT System.

20. На пробирках для ПЦР в системе BD Viper LT System используйте только пленки BD Viper LT Clear Plate Sealer.

21. Прежде чем вынимать планшет из системы BD Viper LT System, НЕОБХОДИМО запечатать пробирки для ПЦР с помощью пленки BD Viper LT Clear Plate Sealer. Запечатывание обеспечивает закрытую реакцию амплификации и обнаружения, а также позволяет избежать контаминации прибора и рабочей области продуктами амплификации. Никогда не удаляйте запечатывающий материал с пробирок для ПЦР.

22. Во избежание контаминации рабочей среды продуктами амплификации для утилизации протестированных пробирок для ПЦР используйте пакеты для сбора отходов, входящие в набор BD Viper LT System PCR Accessory Kit. Перед утилизацией убедитесь, что пакеты надлежащим образом закрыты.

23. Не используйте реагенты с истекшим сроком годности.

24. Положительный и отрицательный контроли предназначены для контроля существенных сбоев системы и гарантируют функциональность реагентов. Следуйте требованиям контроля качества в соответствии с применимым законодательством, требованиями аккредитации и методиками контроля качества, принятыми в лаборатории.

25. Несмотря на то, что специальные рабочие зоны не требуются, поскольку конструкция BD Viper LT снижает возможность контаминации помещения лаборатории продуктами амплификации, необходимо соблюдать другие меры предосторожности для контроля контаминации, в особенности во избежание контаминации образцов во время манипуляций.

26. Если перчатки коснулись образца или выглядят влажными, СМЕНИТЕ ПЕРЧАТКИ во избежание контаминации других образцов. Меняйте перчатки, прежде чем покинуть рабочую область и перед тем как войти в рабочую область.

27. Паспорта безопасности материалов доступны на сайте [bd.com](http://bd.com); кроме того, их можно получить у местного представителя компании BD.

28. В случае нештатной ситуации, например, если что-то пролилось в систему BD Viper LT System или контаминацию ДНК невозможно устранить очисткой, обратитесь к местному представителю компании BD.

#### ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДИКИ

1. Анализ BD Onclarity HPV Assay выявляет ДНК следующих типов ВПЧ с высокой степенью риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Этот анализ не выявляет ДНК типов ВПЧ с низкой степенью риска (например, 6, 11, 42, 43, 44) ввиду отсутствия клинической целесообразности тестирования на типы ВПЧ с низкой степенью риска в рамках скрининга на рак шейки матки.

2. Анализ BD Onclarity HPV Assay не рекомендован для оценки подозреваемых фактов сексуального насилия.

3. Для оптимальной эффективности теста требуются правильные сбор, транспортировка, хранение и обработка образцов.

Следуйте методикам, описанным в этом вкладыше в упаковку и в руководстве по эксплуатации системы BD Viper LT System.



4. Отрицательный результат теста не исключает возможность наличия инфекции, поскольку на результаты теста может повлиять неправильный сбор образца, техническая ошибка, перепутывание образцов или количество микроорганизмов в образце, которое может быть ниже порога чувствительности теста.

5. Анализ BD Onclarity HPV Assay предоставляет качественные результаты.

6. Применять анализ BD Onclarity HPV Assay имеют право только лица, обученные методике анализа и работе с системой BD Viper LT System.

7. Анализ BD Onclarity HPV Assay валидирован для использования с цервикальными образцами, которые были собраны врачом с помощью эндоцервикальной щетки/шпателя или приспособления типа «метелка» и помещены во флакон BD SurePath Vial или растворы PreservCyt Solution. В этом клиническом исследовании применялись устройства Cytobrush

Plus GT Gentle Touch и Pap Perfect® Plastic Spatula (CooperSurgical, Inc.) и Rovers Cervex-Brush (Rovers Medical Devices B.V.). Клеточные осадки BD SurePath, полученные после обработки в устройстве для обработки микропрепаратов BD PrepStain Slide Processor, не оценивались с помощью анализа BD Onclarity HPV Assay. Для сбора образцов с помощью цервикальных щеток используйте только комплект BD Onclarity Cervical Brush Collection Kit.

8. В цервикальных образцах часто присутствует визуально заметное количество крови, дающее розоватый или светло-коричневый оттенок. Если концентрации превышают 4 % (об./об.) во флаконе SurePath Vial или 5 % (об./об.) в растворе PreservCyt Solution до разбавления в пробирке BD Onclarity HPV Diluent Tube, возможно получение ложноотрицательного результата на ВПЧ. Если концентрации превышают 1 % (об./об.) в комплекте Cervical Brush Collection Kit, также возможно получение ложноотрицательного результата на ВПЧ.

9. Ложноотрицательные результаты могут быть получены для образцов, содержащих > 8 % (об./об.) мочи, > 7 % (масс./об.) крема Zovirax® (Acyclovir) и > 8 % (масс./об.) вагинального крема клиндамицина.

10. Влияние других возможных переменных факторов, таких как присутствие влагалищных выделений, использование тампонов и спринцевание, а также переменных факторов при сборе образцов не оценивалось.

11. Анализ BD Onclarity HPV Assay не оценивался у женщин, наносивших на цервикальную область уксусную кислоту, йод, спермицидные средства, применявших спринцевание или противогрибковые препараты в течение 24 часов до сбора образцов.

12. Обнаружение ВПЧ с высокой степенью риска зависит от количества вирусных копий, присутствующих в образце, а также, возможно, от методов сбора образца, от факторов, связанных с пациенткой, от стадии инфекции и присутствия интерферирующих веществ.

13. На эффективность может влиять распространенность инфекции ВПЧ в популяции. Прогностическая ценность положительного результата снижается при тестировании популяций с низкой распространенностью или у лиц, не подверженных риску инфекции.

14. Отрицательный результат теста на ВПЧ с высокой степенью риска не исключает возможность цитологической дисплазии плоского эпителия тяжелой степени (HSIL) в будущем или присутствия CIN2–3 либо рака, однако указывает на низкую вероятность CIN2–3 или рака.

15. Инфицирование ВПЧ не является индикатором цитологической HSIL или присутствия CIN высокой степени, а также косвенным признаком того, что CIN2–3 или рак разовьются в будущем. У большинства женщин, инфицированных вирусом ВПЧ одного или нескольких типов с высоким риском, CIN2–3 и рак не развиваются.

16. Образцы с отрицательным результатом на ВПЧ должны иметь действительный бета-глобиновый сигнал в заданном диапазоне, чтобы в системе BD Viper LT System был получен отрицательный результат. Бета-глобиновый контроль не дифференцирует целевые (цервикальные) и нецелевые типы ядросодержащих клеток.

## **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 (СЗ3А). 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 (СЗ3А). 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> ,<br>подвид <i>longum</i>     | <i>Proteus vulgaris</i>                        | <b>ВПЧ высокой степени<br/>риска***</b> |
| <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<br><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> ,<br>подвид <i>nucleatum</i> | <b>Дрожжеподобные<br/>грибы/простейшие****</b> | ВПЧ 51                                  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                                | <i>Candida albicans</i>                        | ВПЧ 52                                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> , подвид<br><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 × 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 <sup>6</sup> клеток/мл                       | 1 × 10 <sup>6</sup> клеток/мл | 1 × 10 <sup>6</sup> 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.),<br>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 × 10<sup>6</sup> 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<br>Мишени при 3 × ПО | Плазмиды ВПЧ на уровне 1 × 10 <sup>6</sup> копий/мл | Определение клеточных мишеней ВПЧ в присутствии или в отсутствие конкурентных генотипов (плазмид ВПЧ) |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Генотипы G1 с совместно амплифицируемыми 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 амплифицируемыми мишенями G2 | SiHa + HeLa + MS751                                 | ВПЧ 31 + ВПЧ 33 + ВПЧ 56 + ВПЧ 58 + ВПЧ 59 + ВПЧ 66 | Да                                                                                                    |
| Генотипы G1 с совместно амплифицируемыми мишенями G3 | SiHa + HeLa + MS751                                 | ВПЧ 35 + ВПЧ 39 + ВПЧ 51 + ВПЧ 52 + ВПЧ 68          | Да                                                                                                    |

#### 12.5. Воспроизводимость

Воспроизводимость анализа BD Onclarity HPV Assay оценивалась на приборе BD Viper Viper LT с использованием четырехкомпонентной панели, содержащей отрицательные, высокоотрицательные, низкоположительные 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 (C33A). 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 |      |
|-----------|------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|------------|-----------------|------|----------------|------|-------|------|
|           |                        |                |                          |                      |                              |            | CO              | %KB  | CO             | %KB  | CO    | %KB  |
| Sure Path | SiHa (ВПЧ-16)          | Отр.           | 0                        | 100 %<br>(216/216)   | (98,25-100 %)                | НД         | НД              | НД   | НД             | НД   | НД    | НД   |
|           |                        | Высокоотриц.   | 8,8                      | 95,79 %<br>(205/214) | (92,20-97,77 %)              | 38,42      | 0,23            | 0,59 | 0,40           | 1,04 | 0,54  | 1,41 |
|           |                        | Низкополож.    | 220                      | 95,83 %<br>(207/216) | (92,27-97,79 %)              | 36,59      | 0,00            | 0,00 | 0,65           | 1,78 | 0,67  | 1,84 |
|           |                        | Среднеполож.   | 660                      | 99,07 %<br>(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 %<br>(216/216)   | (98,25-100 %)                | НД         | НД              | НД   | НД             | НД   | НД    | НД   |
|           |                        | Высокоотриц.   | 102                      | 98,61 %<br>(213/216) | (96- 99,53 %)                | 35,89      | 0,24            | 0,68 | 0,75           | 2,09 | 0,85  | 2,37 |
|           |                        | Низкополож.    | 914                      | 99,54 %<br>(215/216) | (97,42-99,92 %)              | 32,7       | 0,16            | 0,5  | 0,3            | 0,92 | 0,37  | 1,14 |
|           |                        | Среднеполож.   | 2742                     | 100 %<br>(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 %<br>(216/216)   | (98,25-100 %)                | НД         | НД              | НД   | НД             | НД   | НД    | НД   |
|           |                        | Высокоотриц.   | 395                      | 100 %<br>(216/216)   | (98,25-100 %)                | 35,77      | 0               | 0    | 0,52           | 1,45 | 0,55  | 1,53 |

|                              |                                   | Низкополож.                   | 3793                          | 100 %<br>(216/216)                    | (100-98,25 %)                               | 32,71           | 0,2                        | 0,6  | 0,26                           | 0,8 | 0,36  | 1,1  |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|----------------------------|------|--------------------------------|-----|-------|------|
|                              |                                   | Среднеполож.                  | 11378                         | 99,54 %<br>(215/216)                  | (97,42-99,92 %)                             | 31,33           | 0,18                       | 0,57 | 0,35                           | 1,1 | 0,41  | 1,31 |
| Среда                        | Линия<br>клеток<br>(гено-<br>тип) | Панель ВПЧ (кле-<br>ток/мл)   | Ожидае-<br>мый ре-<br>зультат | Согласован-<br>ность в про-<br>центах | 95%-й до-<br>веритель-<br>ный интер-<br>вал | Сред-<br>нее Ct | Во время те-<br>стирования |      | Между те-<br>стировани-<br>ями |     | Итого |      |
|                              |                                   |                               |                               |                                       |                                             |                 | СО                         | %КВ  | СО                             | %КВ | СО    | %КВ  |
| Cervical<br>Brush<br>Diluent | SiHa<br>(ВПЧ-16)                  | Отрицательный                 | >95 %<br>отриц.               | 100 %<br>(100/100)                    | 96,3-100 %                                  | НД              | НД                         | НД   | НД                             | НД  | НД    | НД   |
|                              |                                   | Низкоположительный<br>(12,6)  | >94 %<br>полож.               | 94 %<br>(94/100)                      | 87,5-97,2 %                                 | 36,77           | 0,77                       | 2,09 | 0                              | 0   | 0,77  | 2,09 |
|                              |                                   | Среднеположительный<br>(37,8) | >98 % по-<br>лож.             | 100 %<br>(100/100)                    | 98,4-100 %                                  | 35,45           | 0,58                       | 1,64 | 0                              | 0   | 0,58  | 1,64 |
|                              | HeLa<br>(ВПЧ 18)                  | Отрицательный                 | >95 %<br>отриц.               | 100 %<br>(100/100)                    | 96,3-100 %                                  | НД              | НД                         | НД   | НД                             | НД  | НД    | НД   |
|                              |                                   | Низкоположительный<br>(51)    | >94 %<br>полож.               | 100 %<br>(100/100)                    | 96,3-100 %                                  | 33,08           | 0,38                       | 1,15 | 0                              | 0   | 0,38  | 1,15 |
|                              |                                   | Среднеположительный<br>(153)  | >98 % по-<br>лож.             | 99 %<br>(99/100)                      | 94,6-99,8 %                                 | 31,65           | 0,40                       | 1,27 | 0                              | 0   | 0,40  | 1,27 |
|                              | MS-751<br>(ВПЧ 45)                | Отрицательный                 | >95 %<br>отриц.               | 100 %<br>(100/100)                    | 96,3-100 %                                  | НД              | НД                         | НД   | НД                             | НД  | НД    | НД   |
|                              |                                   | Низкоположительный<br>(305)   | >94 %<br>полож.               | 99 %<br>(99/100)                      | 94,6-99,8 %                                 | 33,14           | 0,34                       | 1,03 | 0                              | 0   | 0,34  | 1,03 |
|                              |                                   | Среднеположительный<br>(915)  | >98 % по-<br>лож.             | 100 %<br>(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 (C33A), 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  $\geq 21$  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  $\geq 40$  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  $\geq 21$  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  $\geq 30$  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  $\geq 25$  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 ( $\geq 21$  года), 7,9 % в группе с NILM ( $\geq 30$  лет) и 12,7 % в группе первичного скрининга ( $\geq 25$  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<br>( $\geq 21$ года) | NILM<br>( $\geq 30$ лет) | Первичный скрининг<br>( $\geq 25$ лет) |



|              |                   |                     |                      |
|--------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| <b>1</b>     | 39,5 % (234/592)  | 9,3 % (644/6921)    | 14,2 % (1306/9167)   |
| <b>2</b>     | 36,7 % (126/343)  | 7,4 % (369/4962)    | 12,0 % (757/6300)    |
| <b>3</b>     | 33,3 % (259/778)  | 7,1 % (372/5219)    | 12,7 % (941/7434)    |
| <b>4</b>     | 60,0 % (144/240)  | 7,3 % (376/5182)    | 11,3 % (744/6612)    |
| <b>Итого</b> | 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

| <b>Процент положительных тестов BD Onclarity на ВПЧ ВР</b> |                               |                            |                                          |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| <b>Возрастная группа</b>                                   | <b>ASC-US<br/>(≥ 21 года)</b> | <b>NILM<br/>(≥ 30 лет)</b> | <b>Первичный скрининг<br/>(≥ 25 лет)</b> |
| 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-16<sup>24</sup>. 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  $\geq 25$  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 катмнестическом 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  $\geq 21$  года с наличием ASC-US по результатам цитологии, независимо от результатов анализа на ВПЧ, направляли на кольпоскопию. Участницы 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 $\geq 30$ ЛЕТ**

Всех женщин в возрасте  $\geq 30$  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  $\geq 25$  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  $\geq 25$  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 $\geq 21$ года)

В исследовании приняли участие в общей сложности 1960 женщин с ASC-US в возрасте  $\geq 21$  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 | $\geq$ 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 ( $\geq$  CIN2 и  $\geq$  CIN3) представлена в табл. 7. Чувствительность и специфичность анализа в гистологическом выявлении  $\geq$  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  $\geq$  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 |                                            |
| <b>Чувствительность (%)</b><br>(95%-й ДИ) | 85,7<br>90/105 <sup>a</sup><br>(77,8, 91,1)                                           | 91,4<br>32/35 <sup>b</sup><br>(77,6, 97,0) |
| <b>Специфичность (%)</b><br>(95%-й ДИ)    | 64,1<br>963/1502<br>(61,7, 66,5)                                                      | 62,0<br>975/1572<br>(59,6, 64,4)           |
| <b>PPV (%)</b><br>(95%-й ДИ)              | 14,3<br>90/629<br>(13,0, 15,5)                                                        | 5,1<br>32/629<br>(4,3, 5,6)                |
| <b>NPV (%)</b><br>(95%-й ДИ)              | 98,5<br>963/978<br>(97,6, 99,0)                                                       | 99,7<br>975/978<br>(99,2, 99,9)            |
| <b>PLR</b><br>(95%-й ДИ)                  | 2,39<br>(2,13, 2,63)                                                                  | 2,41<br>(2,03, 2,64)                       |
| <b>NLR</b><br>(95%-й ДИ)                  | 0,22<br>(0,14, 0,35)                                                                  | 0,14<br>(0,05, 0,36)                       |
| <b>Распространенность заболевания (%)</b> | 6,5<br>105/1607                                                                       | 2,2<br>35/1607                             |

<sup>a</sup>12 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.

<sup>b</sup>2 из 3 пациенток с отрицательным результатом анализа BD Onclarity HPV Assay и ≥ 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 (≥ CIN2 и ≥ CIN3) и эффективность теста на ВПЧ, одобренного FDA, представлены в табл. 8. Чувствительность в гистологическом выявлении ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 21 года)

| Показатели эффективности                           | BD Onclarity HPV Assay |              | Тест на ВПЧ, одобренный FDA |              |
|----------------------------------------------------|------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
|                                                    | Оценка                 | 95%-й ДИ     | Оценка                      | 95%-й ДИ     |
| <b>≥ CIN2; распространенность 6,6 % (105/1601)</b> |                        |              |                             |              |
| 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) |
| <b>≥ CIN3; распространенность 2,2 % (35/1601)</b> |                 |              |                 |              |
| 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 ≥ CIN2 и ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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, одобренный FDA | BD HPV       | Тест на ВПЧ, одобренный FDA | BD HPV       | Тест на ВПЧ, одобренный FDA |
|------------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|
|                                    | 21–29 лет    |                             | 30–39 лет    |                             | ≥ 40 лет     |                             |
| ≥ CIN2                             |              |                             |              |                             |              |                             |
| Чувствительность (%)<br>(95%-й ДИ) | 93,6         | 91,5                        | 83,3         | 78,6                        | 68,8         | 68,8                        |
|                                    | 44/47        | 43/47                       | (35/42)      | (33/42)                     | (11/16)      | (11/16)                     |
|                                    | (82,8, 97,8) | (80,1, 96,6)                | (69,4, 91,7) | (64,1, 88,3)                | (44,4, 85,8) | (44,4, 85,8)                |
| Специфичность (%)<br>(95%-й ДИ)    | 49,5         | 45,9                        | 63,2         | 60,7                        | 78,2         | 76,3                        |
|                                    | 260/525      | 241/525                     | (254/402)    | (244/402)                   | (445/569)    | (434/569)                   |
|                                    | (45,3, 53,8) | (41,7, 50,2)                | (58,4, 67,8) | (55,8, 65,3)                | (74,6, 81,4) | (72,6, 79,6)                |
| PPV (%)<br>(95%-й ДИ)              | 14,2         | 13,1                        | 19,1         | 17,3                        | 8,1          | 7,5                         |
|                                    | 44/309       | (43/327)                    | (35/183)     | (33/191)                    | (11/135)     | (11/146)                    |
|                                    | (12,6, 15,6) | (11,5, 14,4)                | (16,0, 21,9) | (14,2, 20,0)                | (5,3, 10,6)  | (4,9, 9,7)                  |
| NPV (%)<br>(95%-й ДИ)              | 98,9         | 98,4                        | 97,3         | 96,4                        | 98,9         | 98,9                        |
|                                    | (260/263)    | (241/245)                   | (254/261)    | (244/253)                   | (445/450)    | (434/439)                   |



|                                                  |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |                                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                  | (97,0,<br>99,6)                      | (96,2,<br>99,4)                      | (95,2,<br>98,6)                      | (94,1,<br>98,0)                      | (98,0,<br>99,5)                       | (98,0,<br>99,5)                      |
| <b>PLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                  | 1,85<br>(1,61,<br>2,06)              | 1,69<br>(1,46,<br>1,88)              | 2,26<br>(1,82,<br>2,69)              | 2,00<br>(1,59,<br>2,39)              | 3,15<br>(1,99,<br>4,20)               | 2,90<br>(1,83,<br>3,84)              |
| <b>NLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                  | 0,13<br>(0,04,<br>0,35)              | 0,19<br>(0,07,<br>0,44)              | 0,26<br>(0,13,<br>0,49)              | 0,35<br>(0,19,<br>0,60)              | 0,40<br>(0,18,<br>0,71)               | 0,41<br>(0,19,<br>0,73)              |
| <b>≥ CIN3</b>                                    |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |                                      |
| <b>Чувствительность (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b> | 92,9<br>(13/14)<br>(68,5,<br>98,7)   | 92,9<br>(13/14)<br>(68,5,<br>98,7)   | 92,9<br>(13/14)<br>(68,5,<br>98,7)   | 85,7<br>(12/14)<br>(60,1,<br>96,0)   | 85,7<br>(6/7)<br>(48,7,<br>97,4)      | 71,4<br>(5/7)<br>(35,9,<br>91,8)     |
| <b>Специфичность (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>    | 47,0<br>(262/558)<br>(42,8,<br>51,1) | 43,7<br>(244/558)<br>(39,7,<br>47,9) | 60,5<br>(260/430)<br>(55,8,<br>65,0) | 58,4<br>(251/430)<br>(53,7,<br>62,9) | 77,7<br>(449/578)<br>(74,1,<br>80,9)  | 75,6<br>(437/578)<br>(71,9,<br>78,9) |
| <b>PPV (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>              | 4,2<br>(13/309)<br>(3,1, 4,7)        | 4,0<br>(13/327)<br>(2,9, 4,4)        | 7,1<br>(13/183)<br>(5,3, 8,1)        | 6,3<br>(12/191)<br>(4,4, 7,4)        | 4,4<br>(6/135)<br>(2,5, 5,5)          | 3,4<br>(5/146)<br>(1,7, 4,6)         |
| <b>NPV (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>              | 99,6<br>(262/263)<br>(98,3,<br>99,9) | 99,6<br>(244/245)<br>(98,2,<br>99,9) | 99,6<br>(260/261)<br>(98,3,<br>99,9) | 99,2<br>(251/253)<br>(97,8,<br>99,8) | 99,8<br>(449/450)<br>(99,2,<br>100,0) | 99,5<br>(437/439)<br>(99,0,<br>99,9) |
| <b>PLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                  | 1,75<br>(1,28,<br>1,96)              | 1,65<br>(1,21,<br>1,84)              | 2,35<br>(1,71,<br>2,72)              | 2,06<br>(1,42,<br>2,45)              | 3,84<br>(2,15,<br>4,80)               | 2,93<br>(1,45,<br>3,99)              |
| <b>NLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                  | 0,15<br>(0,03,<br>0,67)              | 0,16<br>(0,03,<br>0,72)              | 0,12<br>(0,02,<br>0,52)              | 0,24<br>(0,07,<br>0,69)              | 0,18<br>(0,03,<br>0,66)               | 0,38<br>(0,11,<br>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  $\geq 30$  лет)

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

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

<sup>b</sup> 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 $\geq 30$ 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  $\geq$  CIN2 составляют 87,5 % (78,5; 93,1) и 48,6 % (46,6; 50,5) соответственно. Отношение правдоподобности положительного результата при выявлении  $\geq$  CIN2 составило 5,86 (скорректированные оценки), что указывает на высокую вероятность истинности положительного результата. Отношение правдоподобности отрицательного результата при выявлении  $\geq$  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 ≥ 30 лет)

| Эффектив-<br>ность                                    | Диагноз группы подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией |                                                   |                                   |                                                   |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                       | ≥ CIN2                                                                                |                                                   | ≥ CIN3                            |                                                   |
|                                                       | Нескорректиро-<br>ванная оценка                                                       | Скорректиро-<br>ванная оценка<br>(%, 95%-й<br>ДИ) | Нескорректиро-<br>ванная оценка   | Скорректиро-<br>ванная оценка<br>(%, 95%-й<br>ДИ) |
| <b>Чувствитель-<br/>ность (%)</b><br>(95%-й ДИ)       | 87,5<br>70/80<br>(78,5, 93,1)                                                         | 44,4<br>(27,7, 76,2)                              | 93,5<br>43/46<br>(82,5, 97,8)     | 69,3<br>(42,0, 100,0)                             |
| <b>Специфич-<br/>ность (%)</b><br>(95%-й ДИ)          | 48,6<br>1220/2511<br>(46,6, 50,5)                                                     | 92,4<br>(92,1, 92,8)                              | 48,2<br>1227/2545<br>(46,3, 50,2) | 92,3<br>(92,0, 92,7)                              |
| <b>PPV (%)</b><br>(95%-й ДИ)                          | 5,1<br>70/1361<br>(4,6, 5,5)                                                          | 5,1<br>(3,9, 6,3)                                 | 3,2<br>43/1361<br>(2,8, 3,4)      | 3,0<br>(2,1, 3,9)                                 |
| <b>NPV (%)</b><br>(95%-й ДИ)                          | 99,2<br>1220/1230<br>(98,6, 99,5)                                                     | 99,5<br>(99,0, 99,9)                              | 99,8<br>1227/1230<br>(99,3, 99,9) | 99,9<br>(99,7, 100,0)                             |
| <b>PLR</b><br>(95%-й ДИ)                              | 1,70<br>(1,52, 1,83)                                                                  | 5,86<br>(3,63, 10,11)                             | 1,81<br>(1,59, 1,92)              | 9,02<br>(5,48, 13,21)                             |
| <b>NLR</b><br>(95%-й ДИ)                              | 0,26<br>(0,14, 0,44)                                                                  | 0,60<br>(0,26, 0,78)                              | 0,14<br>(0,05, 0,36)              | 0,33<br>(0, 0,63)                                 |
| <b>Распростра-<br/>ненность забо-<br/>левания (%)</b> | 3,1<br>80/2591                                                                        | 0,9<br>(0,5, 1,4)                                 | 1,8<br>46/2591                    | 0,3<br>(0,2, 0,6)                                 |

Эффективность анализа BD Onclarity HPV Assay и теста на ВПЧ, одобренного FDA, при вы-  
явлении ≥ CIN2 и ≥ CIN3 показана в табл. 12.

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

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

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

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.



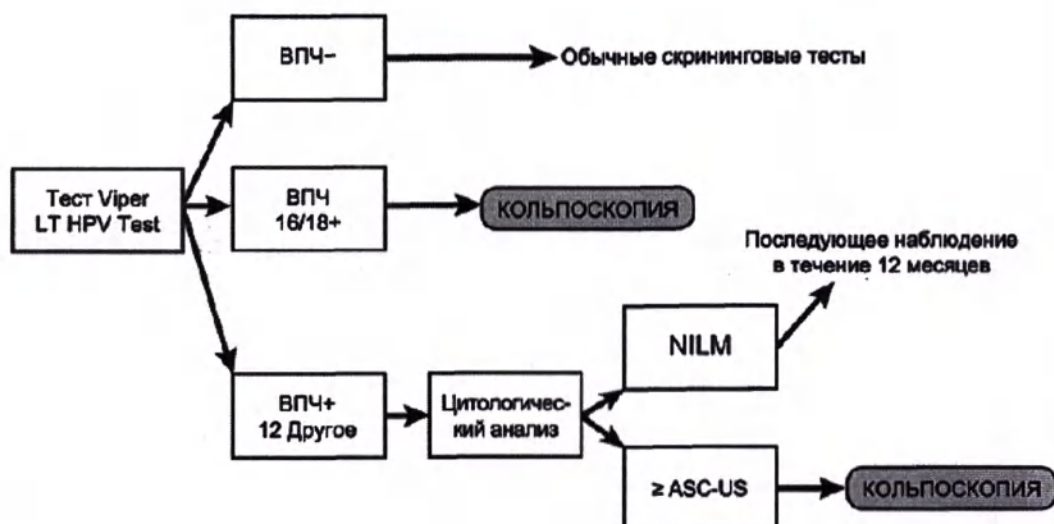


Рисунок 1 Алгоритм первичного скрининга

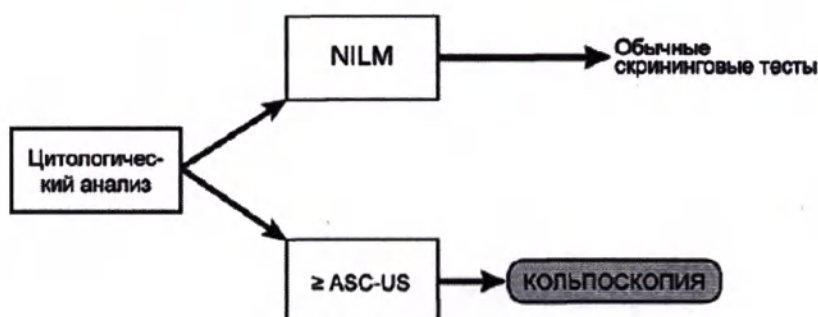


Рисунок 2 Алгоритм цитологии

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  $\geq$  CIN2 и  $\geq$  CIN3. 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  $\geq$  CIN3 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           | $\geq$ CIN2; распространенность (скорректированная) = 1,9 % |                                    |                                    | $\geq$ CIN3; распространенность (скорректированная) = 0,8 % |                                    |                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                                    | Алгоритм первичного скрининга                               | Алгоритм цитологического скрининга | Разница                            | Алгоритм первичного скрининга                               | Алгоритм цитологического скрининга | Разница                             |
| Чувствительность (%)<br>(95%-й ДИ) | 53,72<br>(44,18, 65,52)                                     | 47,42<br>(39,31, 57,77)            | 6,30 <sup>a</sup><br>(2,39, 10,51) | 64,24<br>(50,59, 79,65)                                     | 49,20<br>(38,31, 62,64)            | 15,05 <sup>a</sup><br>(9,12, 22,26) |
| Специфичность (%)<br>(95%-й ДИ)    | 94,80<br>(94,53, 95,06)                                     | 92,36<br>(92,03, 92,67)            | 2,45 <sup>a</sup><br>(2,17, 2,74)  | 94,39<br>(94,11, 94,66)                                     | 91,96<br>(91,63, 92,27)            | 2,43 <sup>a</sup><br>(2,15, 2,72)   |
| PPV (%)<br>(95%-й ДИ)              | 16,48                                                       | 10,59                              | 5,89 <sup>a</sup>                  | 8,98                                                        | 5,00<br>(4,09, 5,98)               | 3,97 <sup>a</sup>                   |

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

<sup>a</sup>Обозначает 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) |
|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>NILM</b>              | 91,61                                  | 0,47 (0,29, 0,72)           | 1,08 (0,73, 1,47)           |
| <b>HPV HR NEG</b>        | 87,30                                  | 0,20 (0,03, 0,45)           | 0,63 (0,29, 1,07)           |
| <b>HPV HR NEG и NILM</b> | 82,95                                  | 0,19 (0,01, 0,46)           | 0,56 (0,20, 1,01)           |

#### **Эффективность у не вакцинированных 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 (%)<br>(95%-й ДИ) | 67,05<br>59/88<br>(56,69, 75,97)    | 60,00<br>15/25<br>(40,74, 76,60)   | 58,85<br>(41,92, 76,31)  | 59,26<br>(39,57, 76,83) |
| Специфичность (%)<br>(95%-й ДИ)    | 68,86<br>690/1002<br>(65,93, 71,65) | 79,64<br>223/280<br>(74,54, 83,94) | 89,39<br>(88,39, 90,33)  | 93,78<br>(92,35, 95,43) |
| PPV (%)                            | 15,90                               | 20,83                              | 15,97                    | 20,18                   |

|                                                         |                                     |                                    |                         |                         |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>(95%-й ДИ)</b>                                       | 59/371<br>(13,54, 18,15)            | 15/72<br>(14,46, 27,29)            | (12,11, 19,79)          | (10,83, 30,54)          |
| <b>NPV (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                     | 95,97<br>690/719<br>(94,75, 97,03)  | 95,71<br>223/233<br>(93,74, 97,45) | 98,45<br>(97,00, 99,27) | 98,86<br>(98,07, 99,44) |
| <b>PLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                         | 2,15<br>(1,78, 2,53)                | 2,95<br>(1,89, 4,20)               | 5,54<br>(3,80, 7,43)    | 9,53<br>(6,04, 14,24)   |
| <b>NLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                         | 0,48<br>(0,35, 0,63)                | 0,50<br>(0,29, 0,75)               | 0,46<br>(0,26, 0,65)    | 0,43<br>(0,25, 0,65)    |
| <b>Частота кольпо-<br/>скопии</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>  |                                     |                                    | 12,21<br>(11,24, 13,23) | 7,59<br>(5,84, 9,11)    |
| <b>Распространен-<br/>ность</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>    |                                     |                                    | 3,31<br>(2,39, 4,67)    | 2,58<br>(1,65, 3,69)    |
| <b>≥ CIN3</b>                                           |                                     |                                    |                         |                         |
| <b>Чувствитель-<br/>ность (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>  | 81,58<br>31/38<br>(66,58, 90,78)    | 61,54<br>8/13<br>(35,52, 82,29)    | 58,48<br>(31,62, 92,66) | 61,35<br>(34,93, 86,50) |
| <b>Специфичность</b><br><b>(%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b> | 67,68<br>712/1052<br>(64,79, 70,44) | 78,08<br>228/292<br>(72,99, 82,45) | 88,59<br>(87,57, 89,54) | 93,17<br>(91,77, 94,93) |
| <b>PPV (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                     | 8,36<br>31/371<br>(6,83, 9,54)      | 11,11<br>8/72<br>(6,51, 15,54)     | 8,12<br>(5,43, 11,07)   | 11,20<br>(4,58, 19,77)  |
| <b>NPV (%)</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                     | 99,03<br>712/719<br>(98,24, 99,51)  | 97,85<br>228/233<br>(96,44, 99,00) | 99,20<br>(97,80, 99,90) | 99,42<br>(98,87, 99,88) |
| <b>PLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                         | 2,52<br>(2,03, 2,92)                | 2,81<br>(1,57, 4,13)               | 5,12<br>(2,68, 8,28)    | 8,98<br>(4,86, 14,76)   |
| <b>NLR</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>                         | 0,27<br>(0,14, 0,49)                | 0,49<br>(0,23, 0,83)               | 0,47<br>(0,08, 0,77)    | 0,41<br>(0,14, 0,69)    |
| <b>Частота кольпо-<br/>скопии</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>  |                                     |                                    | 2,21<br>(11,24, 13,23)  | 7,59<br>(5,84, 9,11)    |
| <b>Распространен-<br/>ность</b><br><b>(95%-й ДИ)</b>    |                                     |                                    | 1,70<br>(0,92, 2,97)    | 1,39<br>(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<br>(95%-й ДИ) | Согласованность отрицательных результатов в процентах<br>(95%-й ДИ) | Общая согласованность результатов в процентах<br>(95%-й ДИ) |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>NILM ≥ 30 лет (%)</b>             | 86,0                                                                | 99,3                                                                | 98,3                                                        |
|                                      | (80,3, 90,3)                                                        | (98,8, 99,5)                                                        | (97,8, 98,8)                                                |
| <b>ASC-US ≥ 21 года (%)</b>          | 100,0                                                               | 97,7                                                                | 98,5                                                        |
|                                      | (95,0, 100,0)                                                       | (93,5, 99,2)                                                        | (95,8, 99,5)                                                |
| <b>&gt;ASC-US ≥ 21 года (%)</b>      | 97,6                                                                | 100,0                                                               | 98,1                                                        |
|                                      | (91,8, 99,4)                                                        | (83,2, 100,0)                                                       | (93,3, 99,5)                                                |
| <b>Группа скрининга ≥ 25 лет (%)</b> | 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 ≥ 21                                                   |     | >ASC-US ≥ 21 |     | NILM ≥ 30 |      | Все пациентки ≥ 25 |      |
|                                                                | POS                                                           | NEG | POS          | NEG | POS       | NEG  | POS                | NEG  |
| <b>Положительный</b>                                           | 73                                                            | 3   | 83           | 0   | 160       | 18   | 353                | 30   |
| <b>Отрицательный</b>                                           | 0                                                             | 129 | 2            | 19  | 26        | 2431 | 35                 | 3052 |
| <b>Итого</b>                                                   | 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 оставшиеся 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 вкладышем 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 |
| <b>Чувствительность</b> | 96,4 %<br>(163/169)    | (92,5, 98,4)                 | 97,0 %<br>(160/165) | (93,1, 98,7)                 |
| <b>Специфичность</b>    | 49,0 %<br>(94/192)     | (42,0, 56,0)                 | 40,8 %<br>(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 |
| <b>Чувствительность</b> | 95,6 %                 | (89,1, 98,3)                 | 97,7 %              | (92,0, 99,4)                 |



|                      |                    |              |                    |              |
|----------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
|                      | (86/90)            |              | (85/87)            |              |
| <b>Специфичность</b> | 35,4 %<br>(96/271) | (30,0, 41,3) | 29,8 %<br>(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) |
| <b>Положительный</b>   | 249                                         | 10            | 20              | 279   | 97,3 %<br>( 94,5 %, 98,7 %)                                                          | 97,3 %<br>( 95,1 %, 98,5 %)                                                          | 97,3 %<br>( 95,7 %, 98,3 %)                                      |
| <b>Отрицательный</b>   | 7                                           | 361           | 27              | 395   |                                                                                      |                                                                                      |                                                                  |
| <b>Итого</b>           | 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 | 95%-й доверительный интервал | Тест hc2 на ДНК ВПЧ | 95%-й доверительный интервал |
|-------------|------------------|------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
|             |                  | Оценка                 |                              | Оценка              |                              |
| <b>A</b>    | Чувствительность | 97,2 %<br>(104/107)    | (92,1 %, 99,0 %)             | 99,1 %<br>(106/107) | (94,9 %, 99,8 %)             |
|             | Специфичность    | 17,1 %<br>(24/140)     | (11,8 %, 24,2 %)             | 21,4 %<br>(30/140)  | (15,4 %, 28,9 %)             |
| <b>B</b>    | Чувствительность | 100,0 %<br>(121/121)   | (96,9 %, 100,0 %)            | 97,5 %<br>(116/119) | (92,8 %, 99,1 %)             |
|             | Специфичность    | 37,4 %<br>(55/147)     | (30,0 %, 45,5 %)             | 43,0 %<br>(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 |
| <b>A</b>    | Чувствительность | 97,3 %<br>(72/74)      | (90,7 %, 99,3 %)             | 98,6 %<br>(73/74)   | (92,7 %, 99,8 %)             |
|             | Специфичность    | 14,5 %<br>(25/173)     | (10,0 %, 20,5 %)             | 17,3 %<br>(30/173)  | (12,4 %, 23,7 %)             |
| <b>B</b>    | Чувствительность | 100,0 %<br>(60/60)     | (94,0 %, 100,0 %)            | 98,3 %<br>(57/58)   | (90,9 %, 99,7 %)             |

|  |               |                    |                  |                    |                  |
|--|---------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
|  | Специфичность | 26,4 %<br>(55/208) | (20,9 %, 32,8 %) | 31,0 %<br>(63/203) | (25,1 %, 37,7 %) |
|--|---------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|

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

**13.1. Информация в соответствии с данными государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения о содержащихся в медицинском изделии**

Не применимо для данного медицинского изделия.

**13.2. Информация об использовании материалов животного 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.

**13.3. Информация об использовании материалов человеческого происхождения**

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: 527 дней.

**14.1. Условия хранения**

Набор кювет для реагентов следует хранить при температуре 2-33 °C, влажности воздуха 20-85 % и давлении 100 кПа.

Не вскрытые наборы реагентов стабильны до истечения срока годности.

**14.2. Условия применения**

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

**14.3. Условия транспортировки**

Во время транспортировки набор стабилен при условиях хранения 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

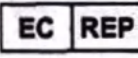
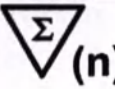
Производитель гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

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<br>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<br>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 содержит следующие символы

| Символ                                                                              | Определение                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Изготовитель                                                                                                                                                            |
|    | Использовать до                                                                                                                                                         |
|    | Номер по каталогу                                                                                                                                                       |
|    | Уполномоченный представитель в Европейском сообществе                                                                                                                   |
|    | Медицинское изделие для диагностики in vitro                                                                                                                            |
|    | Температурный диапазон                                                                                                                                                  |
|    | Код партии                                                                                                                                                              |
|    | Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов                                                                                                               |
|   | Обратитесь к инструкции по применению                                                                                                                                   |
|  | Биологическая опасность                                                                                                                                                 |
|  | Хрупкое, обращаться осторожно                                                                                                                                           |
|  | Этой стороной вверх. Хранить в вертикальном положении                                                                                                                   |
|  | Опасность при вдыхании. Заболевания органов дыхания или внутренних органов                                                                                              |
|  | Раздражающее вещество. Представляет опасность при попадании внутрь, на кожу или при вдыхании                                                                            |
|  | Корродирующее вещество                                                                                                                                                  |
|  | Соответствие продукта требованиям по безопасности для потребителей, медико-санитарным требованиям и требованиям по безопасности для окружающей среды Европейского Союза |



## **19. Рекламация**

По вопросам качества продукции обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Бектон Дикинсон Восток»  
(ООО «Бектон Дикинсон Восток»)

Адрес: Российская Федерация, 127051, г. Москва, ул. Садовая – Самотечная, 24/27, 2 этаж, помещение I, комната 18.

Тел/факс: +7 495 775 85 82

Адрес электронной почты: [complaints\\_CIS@bd.com](mailto: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 Коппин  
(имя)

/подпись/

09 марта 2022 г.

**РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ:**

Набор кювет для реагентов.

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 Коппин

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.

Двадцать седьмого июля две тысячи двадцать второго года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, 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.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью \_\_23\_\_ лист (-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова