

Foglietto illustrativo di BD FocalPoint Slide Profiler (Solo per l'esportazione - Destinato all'utilizzo al di fuori degli USA)



500029690(01)
2018-04

BD FocalPoint Slide Profiler

 **491464**

BD FocalPoint GS Review Station

 **490189**

USO PREVISTO

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler (in precedenza denominato AutoPap System) è un dispositivo per lo screening citologico cervicale automatizzato, destinato allo screening iniziale di preparati di citologia cervicale. Il **BD FocalPoint** Slide Profiler identifica fino al 25% dei vetrini analizzati correttamente come vetrini che non necessitano di ulteriori revisioni. Inoltre, il **BD FocalPoint** Slide Profiler identifica almeno il 15% di tutti i vetrini esaminati correttamente per una seconda revisione manuale.

Il dispositivo va utilizzato sia con i vetrini di citologia cervicale preparati in modo convenzionale che con i vetrini preparati con **BD SurePath** (in precedenza denominato AutoCyte PREP). Con entrambi i metodi di preparazione, il dispositivo è deputato all'individuazione di vetrini con evidenza di carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma e dei rispettivi precursori; non può essere utilizzato con i vetrini classificati dal laboratorio come *ad alto rischio*.

Il dispositivo deve essere utilizzato da personale di laboratorio citologico adeguatamente addestrato e sotto la diretta supervisione di un responsabile qualificato o del direttore del laboratorio.

LIMITAZIONI

L'analisi dei vetrini di citologia cervicale con il **BD FocalPoint** Slide Profiler non sostituisce i processi di revisione dei vetrini in laboratorio per i vetrini *ad alto rischio*. Tali vetrini *ad alto rischio* sono quelli in cui un operatore di assistenza sanitaria primaria ha richiesto una gestione speciale per un caso dettata da una preoccupazione specifica o in cui il laboratorio clinico ha identificato tramite le normali procedure la necessità di un ulteriore screening per il caso.

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler classifica fino al 25% dei vetrini come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Questa popolazione di vetrini **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) può contenere vetrini anomali o non soddisfacenti. Inoltre, i vetrini con infezioni presenti possono essere classificati come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione).

Le caratteristiche prestazionali del **BD FocalPoint** Slide Profiler non sono state stabilite per il rilevamento delle seguenti caratteristiche diagnostiche del sistema Bethesda:

- Cellule endometriali, citologicamente benigne, in una donna in post-menopausa.
- Alterazioni reattive associate a radiazioni e atrofia con infiammazione.
- Rare neoplasie maligne, come carcinomi extrauterini e metastatici e sarcomi.

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler può essere utilizzato per elaborare i vetrini di citologia cervicale convenzionali e **BD SurePath** con le caratteristiche in termini di vetrino, coprioggetto e colorazione illustrate nel manuale per l'operatore.

Sebbene il **BD FocalPoint** Slide Profiler sia compatibile con un'ampia gamma di procedure di colorazione attualmente in uso nei laboratori clinici, il dispositivo non è compatibile con tutti i metodi di colorazione attualmente in uso. BD Life Sciences può aiutare il laboratorio a garantire che il metodo di colorazione sia compatibile con il dispositivo.

Tutto il personale che utilizza il **BD FocalPoint** Slide Profiler deve essere addestrato all'uso del dispositivo. BD Life Sciences fornirà al personale designato dal laboratorio la formazione necessaria per utilizzare il dispositivo.

Sebbene il **BD FocalPoint** Slide Profiler abbia dimostrato la sua efficacia nell'elaborazione dei vetrini convenzionali e **BD SurePath**, le prestazioni possono variare da un laboratorio all'altro.

SOMMARIO E SPIEGAZIONE DEL BD FOCALPOINT SLIDE PROFILER

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler è un dispositivo per lo screening citologico automatizzato che classifica i vetrini utilizzando un microscopio video ad alta velocità, un software per l'interpretazione delle immagini e computer morfologici per eseguire l'imaging e l'analisi di immagini complesse su un vetrino di citologia cervicale.

Il dispositivo è deputato all'individuazione di vetrini con evidenza di carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma e dei rispettivi precursori. Queste anomalie rientrano nelle seguenti categorie diagnostiche del sistema Bethesda:

Anomalie cellulari epiteliali

Cellule squamose

- Cellule squamose atipiche di significato non determinato (ASCUS)
- Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL)
- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL)
- Carcinoma cellulare squamoso

Cellula ghiandolare

- Cellule ghiandolari atipiche di significato non determinato (AGCUS), incluso l'adenocarcinoma in situ (AIS)
- Adenocarcinoma endocervicale
- Adenocarcinoma endometriale

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler è costituito da due componenti principali: la stazione di lavoro (interfaccia utente) e lo strumento (slide processor). I componenti della stazione di lavoro includono un computer, un monitor, una tastiera, una mouse, un modem e una stampante. Lo strumento è un'unità fissa progettata per essere posizionata al di fuori della passerella. Lo strumento e la stazione di lavoro sono connessi tramite una rete locale Ethernet.

ELABORAZIONE DEL BD FOCALPOINT SLIDE PROFILER

A ogni vetrino di citologia cervicale preparato viene applicata un'etichetta con codice a barre e il vetrino viene caricato nel vassoio vetrini **BD FocalPoint** Slide Profiler, che contiene al massimo otto vetrini. I vassoi (fino a 36) vengono posizionati nello strumento **BD FocalPoint** Slide Profiler, che analizza automaticamente i vetrini.

Dopo che i vassoi di vetrini sono stati caricati nello strumento **BD FocalPoint** Slide Profiler, vengono spostati automaticamente dal cassetto di caricamento al piano portaoggetti del microscopio. Per ogni vetrino nel vassoio, il dispositivo controlla l'integrità fisica, rileva l'etichetta con codice a barre, scansiona e analizza il vetrino con basso ingrandimento, quindi scansiona e analizza i campi segnalati come prioritari con alto ingrandimento.

Viene eseguita automaticamente una valutazione dell'integrità complessiva del sistema prima dell'elaborazione del primo vassoio e dopo l'elaborazione di ogni vassoio per controllare la qualità e per assicurarsi che tutti i meccanismi per la raccolta dei dati e l'analisi dell'immagine rispettino i limiti specificati. I risultati di tutti questi test vengono messi a confronto con limiti di prestazione specifici per convalidare i risultati dell'elaborazione di ogni vetrino sul vassoio.

Un vetrino è elaborato completamente se viene controllata l'integrità fisica del vetrino e se il vetrino viene scansionato, valutato e ulteriormente qualificato tramite controlli sull'integrità del sistema. Se l'elaborazione del vetrino viene interrotta (ad esempio, a causa di un'interruzione di corrente), i risultati parziali e non qualificati per i vetrini verranno archiviati dal dispositivo. Questi vetrini sono definiti "elaborati in modo incompleto" e non verranno convalidati, né riceveranno i risultati dell'elaborazione dei vetrini. Il laboratorio può stampare un report che indica i codici a barre di questi vetrini, che dovrebbero essere rieseguiti sullo strumento.

I risultati per i vetrini elaborati in modo completo e incompleto vengono convalidati e riepilogati nei risultati relativi all'elaborazione dei vetrini. I risultati dell'elaborazione dei vetrini possono essere stampati nei report di elaborazione dei vetrini dalla stazione di lavoro.

CLASSIFICAZIONE DEI VETRINI DEL BD FOCALPOINT SLIDE PROFILER

Gli algoritmi del **BD FocalPoint** Slide Profiler sono in grado di rilevare le evidenze di alterazioni morfologiche associate ad anomalie epiteliali, all'adeguatezza del campione e a infezioni e alterazioni cellulari benigne. Per ciascun vetrino elaborato, il **BD FocalPoint** Slide Profiler utilizza queste informazioni morfologiche per classificare i vetrini come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione), **Review** (Revisione) o **QC Review** (Revisione CQ).

Ogni vetrino viene elaborato solo una volta sul **BD FocalPoint** Slide Profiler. A ogni vetrino elaborato correttamente viene assegnato un punteggio, che il dispositivo utilizza per ordinare i vetrini in base alla probabilità che un vetrino contenga anomalie, condizioni non soddisfacenti o alterazioni cellulari benigne. Alcuni vetrini potrebbero non essere adatti per l'elaborazione sul dispositivo a causa di problemi con il vetrino, il coprioggetto o la preparazione del campione. Questi vetrini richiedono uno screening manuale.

Classificazione dei vetrini No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler classifica al massimo il 25% di tutti i vetrini elaborati correttamente come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione).

I vetrini **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) hanno la maggiore probabilità di risultare normali e possono essere archiviati dal laboratorio come entro i limiti normali (WNL).

Classificazione dei vetrini Review (Revisione)

La rimanente popolazione di vetrini (almeno il 75%) ha elevate probabilità di contenere i vetrini anomali o non soddisfacenti. Questi vetrini vengono classificati come **Review** (Revisione) dal **BD FocalPoint** Slide Profiler e richiedono una revisione manuale. Tutti i vetrini **Review** (Revisione) classificati come WNL dal tecnico di citologia sono idonei per il rescreening.

Classificazione dei vetrini QCReview (Revisione CQ)

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler classifica almeno il 15% di *tutti* i vetrini elaborati correttamente come idonei per il rescreening.

I vetrini in questo gruppo arricchito presentano la massima probabilità di anomalia. Questa popolazione arricchita di vetrini può essere utilizzata come sostituto della selezione casuale del 10% di vetrini che rappresenta la revisione di controllo di qualità del laboratorio.

REPORT DEL BD FOCALPOINT SLIDE PROFILER

I report del **BD FocalPoint** Slide Profiler, inclusi il report Archive (Archivio), il report Ranked Review (Revisione ordinata in ranghi) e il report Quality Control (QC) Ranked Review [revisione ordinata in ranghi per il controllo di qualità (CQ)], forniscono le seguenti informazioni.

Informazioni sui ranghi

Per assistere il tecnico di citologia durante la revisione manuale, il dispositivo ordina i vetrini in base alla probabilità che contengano anomalie. A ogni vetrino viene assegnato un singolo rango da 1 a n, dove un rango di 1 indica un vetrino che con la maggiore probabilità include anomalie ed n è il vetrino che con la minima probabilità include anomalie (n corrisponde al numero di vetrini in un set di stampa). Inoltre, a ogni vetrino viene assegnato un rango di gruppo, nell'intervallo tra 1 e 5, dove un rango di 1 indica il gruppo che più probabilmente contiene anomalie.

Il report Archive (Archivio) del **BD FocalPoint** Slide Profiler per i vetrini **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) non fornisce i ranghi dei vetrini per una probabile anomalia o la valutazione di un vetrino come non soddisfacente, in quanto questi vetrini sono classificati come WNL e archiviati.

Valutazione dell'adeguatezza dei vetrini

Il dispositivo valuta l'adeguatezza dei vetrini in base ai criteri del sistema Bethesda. Per i vetrini convenzionali e **BD SurePath**, il dispositivo riporta tre parametri di adeguatezza: componente squamosa (individuata, non rilevata), componente endocervicale (individuata, non rilevata) e infiammazione/oscuramento (percentuale dell'area del campione). I tecnici di citologia possono utilizzare questi parametri come indicatori dell'adeguatezza dei vetrini durante la revisione manuale. I tecnici di citologia devono esaminare con attenzione il report Archive (Archivio) del **BD FocalPoint** Slide Profiler per determinare se sono presenti vetrini non soddisfacenti nella popolazione **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione).

Informazioni sull'elaborazione

Il dispositivo conferma che il vetrino è stato elaborato completamente e correttamente.

ISTRUZIONI E STRUMENTAZIONE

Preparazioni dei vetrini

Di solito, i vetrini di citologia cervicale convenzionali e **BD SurePath** elaborati sul **BD FocalPoint** Slide Profiler non richiedono alcuna preparazione speciale da parte del laboratorio. Consultare il manuale per l'operatore per istruzioni su come caricare ed etichettare i vetrini.

La compatibilità del processo di colorazione di un laboratorio sarà valutata da BD Life Sciences prima dell'uso clinico del dispositivo da parte del laboratorio, come descritto nel manuale per l'operatore.

Materiali forniti

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler è costituito dai componenti seguenti:

- Strumento del **BD FocalPoint** Slide Profiler
- Vassoi vetrini
- Stazione di lavoro del **BD FocalPoint** Slide Profiler
- Cavi dell'interfaccia elettronica
- Cavi di alimentazione

Articoli aggiuntivi forniti (alcuni articoli sono opzionali, a un costo aggiuntivo):

- Carta per stampante (fornitura iniziale)
- Nastro per la pulizia della testina
- Etichette con codice a barre dei vetrini (fornitura iniziale)
- Nastri di backup (fornitura iniziale)
- Cambiare i vetrini per l'elaborazione di diversi tipi di preparazione dei vetrini (**BD SurePath** o convenzionali) e/o di diversi tipi di coprioggetto (vetro o plastica) sullo stesso strumento.

Materiali necessari ma non forniti

- Strumento: consultare il manuale per l'operatore per le specifiche relative all'alimentazione.
- Stazione di lavoro: consultare il manuale per l'operatore per le specifiche relative all'alimentazione.
- Linea telefonica analogica dedicata
- Conservazione a prova di polvere
- Alcol isopropilico al 70%
- Tamponi di cotone
- Panni privi di lanugine
- Soluzione detergente per vetro

ATTENZIONE



Pericolo di vetro rotto durante la manipolazione dei vetrini

Non far cadere o rompere i vetrini durante la preparazione e il caricamento o lo scaricamento nei vassoi. I vetrini rotti possono causare lesioni.



Pericolo di parti in movimento quando si caricano/scaricano i vassoi

Prima di caricare o scaricare i vassoi, togliersi tutti gli accessori e gli indumenti che potrebbero causare ostruzioni. Dopo aver aperto lo sportello di un cassetto, assicurarsi che tutte le parti in movimento siano ferme prima di inserire o estrarre un vassoio. Se i vassoi vengono inseriti prima che tutte le parti in movimento si siano arrestate, potrebbero verificarsi lesioni oppure il dispositivo potrebbe incepparsi.



Rischio di scossa elettrica durante la pulizia del monitor

La mancata interruzione dell'alimentazione al monitor prima di eseguire la procedura potrebbe causare una scossa elettrica. Consultare il manuale per l'operatore.



Rischio di scossa elettrica in caso di alimentazione inadeguata

Il simbolo accanto al connettore di alimentazione indica il rischio di scossa elettrica. Assicurarsi che il sistema sia collegato a una presa di alimentazione che fornisca tensione e corrente entro i limiti nominali specificati. L'uso di una presa di alimentazione incompatibile può causare pericolo di scossa elettrica e di incendio.



Rischio di scossa elettrica in caso di messa a terra inadeguata

Non usare mai una spina a due poli per collegare l'alimentazione principale al sistema. L'uso di una spina a due poli comporta il distacco della messa a terra causando il rischio di scossa elettrica. Collegare sempre il cavo di alimentazione del sistema direttamente a una presa adeguata dotata di messa a terra.



Rischio di scossa elettrica durante la pulizia con il dispositivo alimentato

Prima di pulire le superfici esterne o i componenti interni del dispositivo, spegnere sempre il sistema e scollegare il cavo di alimentazione per evitare il rischio di scossa elettrica.



Rischio di scossa elettrica dovuto a versamento di liquidi

Non posizionare contenitori con liquidi sul dispositivo o sul carrello della stazione di lavoro. Non versare liquidi sul sistema. L'infiltrazione di liquidi nei componenti interni provoca il rischio di scossa elettrica. Spegnere il dispositivo, scollegarlo dall'alimentazione ed eliminare immediatamente tutti i versamenti. Non utilizzare il sistema se i componenti interni sono stati esposti a liquidi.



Campi elettromagnetici

Questo è un prodotto di Classe A. In ambiente domestico, il prodotto può causare interferenze radio con altri dispositivi elettronici, quali telefoni e altri apparecchi medicali, nel qual caso l'utilizzatore può dover attuare misure correttive per ridurre tali interferenze.

PRECAUZIONI

Requisiti per vetrini e coprioggetto

Questo dispositivo non può essere consigliato per l'uso con vetrini e coprioggetto non conformi alle specifiche contenute nel manuale per l'operatore, in particolare vetrini rotti, vetrini sporchi o marcati e dimensioni non standard di vetrini o coprioggetto.

Procedure di colorazione

Le procedure di colorazione devono essere eseguite con attenzione in modo che il maggior numero di vetrini possibile possa essere elaborato sul dispositivo. Per ulteriori informazioni, consultare il manuale per l'operatore.

Procedure di backup

Durante l'esecuzione delle procedure di backup, BD Life Sciences consiglia di utilizzare due nastri in rotazione (a giorni alterni). Questa pratica garantisce la perdita minima di dati nell'evento improbabile di un guasto alla stazione di lavoro.

Procedure di spegnimento

Tranne che in situazioni di emergenza, come quelle descritte nella sezione Attenzione, lo spegnimento del **BD FocalPoint** Slide Profiler deve essere eseguito solo come descritto nel manuale per l'operatore al fine di evitare la perdita di dati. Se non esiste alcuna situazione di emergenza, consultare il manuale per l'operatore per le procedure appropriate oppure contattare BD Life Sciences o il suo rappresentante designato per spegnere il dispositivo.

Procedure di spegnimento

È importante spegnere i componenti del sistema nell'ordine adeguato. Per ulteriori informazioni, consultare il manuale per l'operatore.

Installazione e assistenza

L'installazione del dispositivo deve essere effettuata esclusivamente dal personale autorizzato dell'azienda. Le procedure di risoluzione dei problemi e di manutenzione sui componenti interni devono essere eseguite esclusivamente da personale tecnico qualificato, addestrato da BD Life Sciences.

REPORT DI STUDI CLINICI

Uno studio prospettico sull'uso previsto è stato condotto presso cinque laboratori di citologia per valutare l'efficacia del **BD FocalPoint** Slide Profiler per rilevare i Pap smear convenzionali anomali e normali quando il dispositivo è stato utilizzato come combinazione di uno strumento di screening primario e di uno strumento di rescreeing per il controllo di qualità.

Uno studio aggiuntivo sull'uso previsto è stato condotto presso tre laboratori di citologia per valutare l'efficacia del **BD FocalPoint** Slide Profiler nello screening dei vetrini **BD SurePath**.

Vetrini convenzionali: studio prospettico sull'uso previsto

Dei 31.507 vetrini Pap smear nello studio, 25.124 sono stati valutati in uno studio a due bracci in cui sono state confrontate la pratica corrente e la pratica assistita **BD FocalPoint**. I due bracci dello studio sono stati definiti come segue:

- La pratica corrente prevedeva uno screening iniziale manuale al 100% e un rescreeing casuale al 10% (designato come controllo di qualità)
- La pratica assistita **BD FocalPoint** prevedeva uno screening iniziale al 100% con il **BD FocalPoint** Slide Profiler, uno screening manuale assistito ad almeno il 75% con il **BD FocalPoint** Slide Profiler e un rescreeing manuale assistito al 15% con il **BD FocalPoint** Slide Profiler

I vetrini che non soddisfano i criteri di inclusione per lo studio, come i vetrini *ad alto rischio*, sono stati esclusi dall'analisi.

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler non sostituisce i singoli processi di laboratorio per lo screening dei vetrini *ad alto rischio*.

L'obiettivo dello studio clinico era quello di dimostrare che, rispetto alla pratica corrente, il **BD FocalPoint** Slide Profiler ha rilevato più vetrini con anomalie epiteliali nelle seguenti categorie diagnostiche:

ASCUS+ (Tutti i vetrini anomali combinati): cellule squamose atipiche di rilevanza non determinata e superiori; include anche le categorie AGUS, LSIL, HSIL, AIS e cancro

LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado

LSIL+: oltre a LSIL, include le categorie HSIL, AIS e cancro

Un ulteriore obiettivo era dimostrare che, rispetto alla pratica corrente, il dispositivo ha rilevato un numero equivalente di vetrini soddisfacenti ma limitati da (SBLB) e non soddisfacenti.

Organizzazione dei vetrini

Come mostrato nella Tabella 1, lo studio clinico ha analizzato un totale di 25.124 vetrini.

Tabella 1 Organizzazione dei vetrini convenzionali

Numero di vetrini nello studio	31.507
Esclusi (<i>ad alto rischio</i>)	-3.200
Esclusi (esclusioni di dispositivo)*	-1.132
Esclusi (esclusioni di laboratorio)†	-1.004
Inclusi nello studio	26.171
Elaborazione non riuscita sul BD FocalPoint Slide Profiler	-963
Elaborati sul BD FocalPoint Slide Profiler	25.208
Esclusi dall'analisi (nessuna determinazione della verità)‡	-84
Totale vetrini analizzati	25.124

* Vetrini rotti, vetrini con coprioggetto in plastica, ecc.

† Più vetrini da un paziente, vetrini punteggiati, ecc.

‡ Vetrini non disponibili dai laboratori per la determinazione della verità

Verità dello studio (processo di determinazione della verità)

La verità dello studio è stata determinata mediante conferma citologica, non mediante biopsia istologica. La diagnosi vera per i vetrini analizzati durante lo studio clinico è stata determinata come segue:

- Quando le diagnosi di screening dei tecnici di citologia dalla pratica assistita **BD FocalPoint** e dalla pratica corrente erano concordanti, questa diagnosi è stata considerata come diagnosi citologica vera (o verità).
- Quando le diagnosi di screening dei tecnici di citologia dalla pratica assistita **BD FocalPoint** e dalla pratica corrente non erano concordanti, è stato consultato un pannello esterno per le discrepanze (EDP). L'EDP era costituito da un gruppo di tre citopatologi che hanno diagnosticato i vetrini in modo indipendente. Se due citopatologi su tre erano d'accordo, è stata determinata una diagnosi. Altrimenti, il vetrino è stato esaminato con un microscopio multiplo fino al raggiungimento di una diagnosi condivisa. In totale, 24 citopatologi, suddivisi in 8 gruppi di 3, hanno partecipato a questo processo.
- Quando le determinazioni di adeguatezza tra i due bracci dello studio erano concordanti, ciò è stato considerato come verità.
- Quando le determinazioni di adeguatezza tra i due bracci dello studio erano concordanti, un singolo tecnico di citologia senior indipendente ha esaminato il vetrino per determinare la verità.

Definizione di alto rischio

Durante lo studio, ogni laboratorio ha applicato la propria definizione di *alto rischio*. La definizione di *alto rischio* è stata applicata per uno o più dei seguenti motivi:

Pazienti *ad alto rischio* designati dal medico; anamnesi ginecologica anomala; sanguinamento vaginale anomalo o post-menopausa; pazienti DES; anamnesi di carcinoma mammario o di altro tipo; precedente diagnosi tissutale o Pap di HPV, displasia o infezione da HIV; numerosi partner sessuali; lesioni visibili; rapporti sessuali in età precoce; fumatore.

Tutti i vetrini *ad alto rischio* noti sono stati esclusi dallo studio in tutti i siti. La Tabella 2 mostra la percentuale di vetrini *ad alto rischio* esclusi in ogni sito.

Tabella 2 Tassi di esclusione ad alto rischio in base al sito

Sito	Esclusione ad alto rischio%
1	5,7%
2	6,1%
3	7,1%
4	11,8%
5	14,3%

Risultati dello studio clinico

In questo studio clinico, sono stati analizzati 25.124 vetrini in un confronto tra i due bracci dello studio: la pratica assistita **BD FocalPoint** e la pratica corrente. I vetrini sono stati sottoposti al processo di determinazione della verità descritto in precedenza, in modo che ogni vetrino avesse una diagnosi citologica finale (verità dello studio). Le diagnosi del tecnico di citologia di un braccio dello studio potrebbero essere confrontate con l'altro braccio dello studio e con la verità dello studio. La distribuzione di questi 25.124 vetrini è illustrata nelle Tabelle 3 e 4:

Tabella 3 Distribuzione dei vetrini convenzionali dello studio

Diagnosi	Numero di vetrini
Non soddisfacenti	171
WNL	23.556
Tutti anomali	1.397
Totale	25.124

Tabella 4 Distribuzione dei vetrini anomali convenzionali

Diagnosi	Numero di vetrini
ASCUS	998
AGUS	51
LSIL	278
HSIL	67
AIS	1
Cancro	2
Totale	1.397

SOMMARIO DELLE ANALISI DELLE CATEGORIE DIAGNOSTICHE

In questo studio, il **BD FocalPoint** Slide Profiler è stato utilizzato per rilevare i Pap smear anomali e normali. Fino al 25% dei vetrini è stato classificato come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) ed è stato archiviato dal laboratorio.

I risultati di questo studio hanno mostrato che la pratica assistita **BD FocalPoint** ha migliorato la capacità dei laboratori di rilevare le cellule cervicali anomale e i precursori e di valutare in modo efficace l'adeguatezza del campione. Il **BD FocalPoint** Slide Profiler ha migliorato la sensibilità aumentando il rilevamento di anomalie nella popolazione **Review** (Revisione) e migliorando il recupero di anomalie che potrebbero essere state trascurate durante lo screening manuale iniziale nella popolazione per il rescreening [denominato **QC Review** (Revisione CQ)], senza diminuire la specificità.

La Tabella 5 confronta la pratica assistita **BD FocalPoint** e la pratica corrente per tutte le categorie diagnostiche. I valori diagonali ombreggiati mostrano dove i due bracci dello studio concordavano sulla diagnosi. I valori fuori diagonale indicano le discrepanze tra i due bracci dello studio. Queste discrepanze sono state utilizzate per confrontare le prestazioni diagnostiche tra i due bracci dello studio.

Le colonne *Totale* nella tabella mostrano il numero di vetrini anomali per ogni categoria diagnostica classificati correttamente da ogni braccio dello studio. I valori tra parentesi rappresentano il numero totale di vetrini in ogni categoria diagnostica in base alla verità.

Tabella 5 Diagnosi della pratica assistita **BD FocalPoint** vs diagnosi della pratica corrente: (N) = Numero totale di vetrini convenzionali nella categoria diagnostica in base alla verità

Pratica corrente - Diagnosi											
Pratica assistita BD FocalPoint - Diagnosi		Non sodd. (171)	WNL (23.566)	ASCUS (998)	AGUS (51)	LSIL (278)	HSIL (67)	AIS (1)	Cancro (2)	Totale	
	Non sodd. (171)	99	38	0	0	0	0	0	0	0	137
	WNL (23.566)	34	23.566	163	8	25	1	1	0	23.788	
	ASCUS (998)	0	232	603	0	0	0	0	0	835	
	AGUS (51)	0	9	0	34	0	0	0	0	43	
	LSIL (278)	0	45	0	0	208	0	0	0	253	
	HSIL (67)	0	3	0	0	0	63	0	0	66	
	AIS (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Cancro (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	2	
	Totale	133	23.885	766	42	233	64	1	0	25.124	

Anomalie epiteliali

Questa sezione fornisce i risultati per le categorie di anomalie epiteliali ASCUS+, ASCUS/AGUS, LSIL, LSIL+ e HSIL+. Per determinare se i tecnici di citologia hanno rilevato un numero statisticamente superiore di vetrini in queste categorie nella pratica assistita **BD FocalPoint**, è stato utilizzato un test binomiale condizionale esatto unilaterale.

N.B.: le caselle in basso a destra nelle seguenti tabelle 2x2 sono vuote poiché soltanto i vetrini anomali vengono considerati per l'analisi delle prestazioni.

ASCUS+

La Tabella 6 mostra i risultati per i vetrini convenzionali identificati come ASCUS+ dal processo di determinazione della verità (incluse le categorie ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, AIS e cancro). I laboratori hanno rilevato un numero statisticamente superiore di vetrini ASCUS+ nella pratica assistita **BD FocalPoint** rispetto alla pratica corrente.

Tabella 6 Classificazione dei vetrini ASCUS+ convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	908	291	1.199
	WNL (-)	198		198
		1.106	291	1.397

ASCUS/AGUS

Le Tabelle 7 e 8 mostrano i risultati per i vetrini convenzionali identificati rispettivamente come ASCUS e AGUS dal processo di determinazione della verità. Quando le categorie ASCUS e AGUS sono combinate per l'analisi, i laboratori hanno rilevato un numero statisticamente superiore di vetrini ASCUS/AGUS nella pratica assistita **BD FocalPoint** rispetto alla pratica corrente.

Tabella 7 Classificazione dei vetrini ASCUS convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	603	232	835
	WNL (-)	163		163
		766	232	998

Tabella 8 Classificazione dei vetrini AGUS convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	34	9	43
	WNL (-)	8		8
		42	9	51

LSIL

La Tabella 9 mostra i risultati per i vetrini convenzionali identificati come LSIL dal processo di determinazione della verità. I laboratori hanno rilevato un numero statisticamente superiore di vetrini LSIL nella pratica assistita **BD FocalPoint** rispetto alla pratica corrente.

Tabella 9 Classificazione dei vetrini LSIL convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	208	45	253
	WNL (-)	25		25
		233	45	278

LSIL+

La Tabella 10 mostra i risultati per i vetrini convenzionali identificati come LSIL dal processo di determinazione della verità, incluse le categorie LSIL, HSIL, AIS e cancro. I laboratori hanno rilevato un numero statisticamente superiore di vetrini LSIL+ nella pratica assistita **BD FocalPoint** rispetto alla pratica corrente.

Tabella 10 Classificazione dei vetrini LSIL+ convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	271	50	321
	WNL (-)	27		27
		298	50	348

HSIL+

Nello studio prospettico di oltre 25.100 vetrini convenzionali, solo 70 vetrini HSIL+ erano disponibili per l'analisi. HSIL+ include le categorie HSIL, AIS e cancro. La Tabella 11 mostra che i laboratori hanno rilevato più vetrini HSIL+ nella pratica assistita **BD FocalPoint** rispetto alla pratica corrente. Un campione costituito da 70 vetrini HSIL+ non era sufficiente per determinare se questo aumento del rilevamento era statisticamente rilevante.

Tabella 11 Classificazione dei vetrini HSIL+ convenzionali

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	63	5	68
	WNL (-)	2		2
		65	5	70

Adeguatezza del campione

Questa sezione fornisce i risultati per le seguenti categorie di adeguatezza del campione: soddisfacenti ma limitati da (SBLB) e non soddisfacenti. Il **BD FocalPoint** Slide Profiler valuta l'adeguatezza dei vetrini in base ai criteri del sistema Bethesda. Il dispositivo riporta tre parametri di adeguatezza: componente squamosa (individuata, non rilevata), componente endocervicale (individuata, non rilevata) e infiammazione/oscuramento (percentuale dell'area del coprioggetto).

Adeguito ma limitato da (SBLB)

Tra i 5.873 vetrini convenzionali identificati come SBLB dal processo di determinazione della verità, i laboratori hanno rilevato 5.059 vetrini nella pratica assistita **BD FocalPoint** e 4.728 vetrini nella pratica corrente. La pratica assistita **BD FocalPoint** è equivalente alla pratica corrente nell'identificazione dei vetrini SBLB.

Non soddisfacente (Non sodd.)

Tra i 171 vetrini convenzionali identificati come non soddisfacenti dal processo di determinazione della verità, i laboratori hanno rilevato 137 vetrini nella pratica assistita **BD FocalPoint** e 133 vetrini nella pratica corrente. La pratica assistita **BD FocalPoint** è equivalente alla pratica corrente nell'identificazione dei vetrini non soddisfacenti.

Alterazioni cellulari benigne (BCC)

I tecnici di citologia per ciascun braccio dello studio hanno valutato i vetrini per verificare la presenza di anomalie epiteliali e la presenza o l'assenza di alterazioni cellulari benigne.

I risultati sono stati confrontati con la verità dello studio per i vetrini e hanno mostrato che il rilevamento di BCC, alterazioni reattive e infezioni era equivalente nella pratica assistita **BD FocalPoint** e nella pratica corrente dello studio. Tra i 5.156 vetrini convenzionali identificati come BCC dal processo di determinazione della verità, la pratica assistita **BD FocalPoint** ha rilevato 3.276 vetrini rispetto ai 3.431 vetrini rilevati dalla pratica corrente.

Alterazioni reattive

La popolazione di vetrini WNL è stata valutata per verificare la presenza di alterazioni reattive. I tecnici di citologia hanno rilevato alterazioni reattive su 3.037 dei 23.556 vetrini convenzionali WNL in uno dei due bracci dello studio. Infiammazione (senza atrofia) è stata rilevata su 2.978 dei 3.037 vetrini con alterazioni reattive.

Infezioni

Nello studio, i tecnici di citologia in entrambi i bracci dello studio hanno esaminato i vetrini per verificare la presenza di infezioni, inclusi actinomyces, herpes, coccobacilli, trichomonas e candida. Se un tecnico di citologia in uno o entrambi i bracci dello studio ha rilevato la presenza di infezione su un Pap smear, ciò è stato considerato come verità per il vetrino. La Tabella 12 fornisce i dettagli per le sottocategorie di infezione dei 2.925 vetrini convenzionali per cui sono state rilevate infezioni.

Tabella 12 Rilevamento delle infezioni: (N) = Numero totale di vetrini convenzionali osservati per ciascuna categoria di infezione

Infezioni	Pratica assistita BD FocalPoint	Pratica corrente
Tutte le infezioni (2.925)	1.985	2.141
Actinomyces (17)	12	8
Candida (1.282)	865	983
Coccobacilli (1.375)	869	897
Herpes (14)	11	9
Trichomonas (343)	275	293

CONFRONTO DELLE PRESTAZIONI DI SENSIBILITÀ PER OGNI SITO

Questa sezione confronta i risultati relativi alla sensibilità in base alla categoria diagnostica per ogni braccio dello studio. Questi risultati sono forniti per ogni sito. La sensibilità è stata calcolata come segue:

Tutti i vetrini denominati anomali dal tecnico di citologia

Tutti i vetrini anomali della verità dello studio

In questo studio, la sensibilità per tutti i vetrini anomali e ASCUS+ (incluse le categorie ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, AIS e cancro) per ogni braccio dello studio era:

$$\text{Pratica assistita BD FocalPoint: } 1.199 / 1.397 = 85,8\%$$

$$\text{Pratica corrente: } 1.106 / 1.397 = 79,2\%$$

La Tabella 13 mostra i risultati relativi alla sensibilità di ciascun sito per le categorie ASCUS+, ASCUS/AGUS, LSIL, LSIL+ e HSIL+. Le sensibilità della pratica assistita **BD FocalPoint** sono superiori a quelle della pratica corrente per tutte le categorie diagnostiche tranne che per HSIL+ nel sito 5.

Tabella 13 Risultati relativi alla sensibilità per ogni sito (Sensibilità%, [N])

		Sito 1	Sito 2	Sito 3	Sito 4	Sito 5	Totale
ASCUS+ (tutti anomali)	Pratica assistita BD FocalPoint	90,6% (163/180)	81,3% (169/208)	90,3% (93/103)	83,5% (406/486)	87,6% (368/420)	85,8% (1.199/1.397)
	Pratica corrente	80,0% (144/180)	76,4% (159/208)	67,0% (69/103)	80,7% (392/486)	81,4% (342/420)	79,2% (1.106/1.397)
ASCUS/ AGUS	Pratica assistita BD FocalPoint	88,4% (114/129)	78,1% (114/146)	85,1% (57/67)	81,9% (307/375)	86,1% (286/332)	83,7% (878/1.049)
	Pratica corrente	77,5% (100/129)	76,7% (112/146)	58,2% (39/67)	78,7% (295/375)	78,9% (262/332)	77,0% (808/1.049)
LSIL	Pratica assistita BD FocalPoint	95,7% (45/47)	87,0% (47/54)	100% (30/30)	86,5% (77/89)	93,1% (54/58)	91,0% (253/278)
	Pratica corrente	85,1% (40/47)	75,9% (41/54)	86,7% (26/30)	85,4% (76/89)	86,2% (50/58)	83,8% (233/278)
LSIL+	Pratica assistita BD FocalPoint	96,1% (49/51)	88,7% (55/62)	100% (36/36)	89,2% (99/111)	93,2% (82/88)	92,2% (321/348)
	Pratica corrente	86,3% (44/51)	75,8% (47/62)	83,3% (30/36)	87,4% (97/111)	90,9% (80/88)	85,6% (298/348)
HSIL+	Pratica assistita BD FocalPoint	100% (4/4)	100% (8/8)	100% (6/6)	100% (22/22)	93,3% (28/30)	97,1% (68/70)
	Pratica corrente	100% (4/4)	75% (6/8)	66,7% (4/6)	95,5% (21/22)	100% (30/30)	92,8% (65/70)

CONFRONTO DELLE PRESTAZIONI FALSE NEGATIVE

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler ha classificato 5.109 vetrini come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Di questi, 21 avevano una verità diagnostica o di adeguatezza non risolta (1 e 20 vetrini, rispettivamente), lasciando 5.088 vetrini. La Tabella 14 mostra i falsi negativi (FN) in questa popolazione in base alla verità.

All'interno della popolazione di 5.036 vetrini WNL, 4.800 vetrini sono stati classificati come WNL dai tecnici di citologia nella pratica corrente e come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) dal **BD FocalPoint** Slide Profiler. Al termine dello studio, questi vetrini sono stati soggetti a ulteriore rescreeing da parte di un tecnico di citologia senior. Se il tecnico di citologia senior ha determinato che un vetrino non era WNL, il vetrino è stato inviato al patologo per la conferma.

I risultati del rescreeing e della conferma hanno mostrato che altri 11 vetrini non soddisfacenti, 10 vetrini ASCUS, 1 vetrino AGUS e 3 vetrini LSIL sono stati rilevati nella popolazione **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Il tecnico di citologia senior non ha trovato alcun vetrino HSIL, AIS o cancro.

Tabella 14 Prestazioni false negative nella popolazione **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) in base alla verità dello studio

Diagnosi	No Further Review (Nessuna ulteriore revisione) - FN
Non sodd.	9
WNL	5.036
ASCUS	31
AGUS	1
LSIL	11
HSIL	0
AIS	0
Cancro	0
Totale	5.088

La Tabella 15 confronta le prestazioni false negative della pratica assistita **BD FocalPoint** con la pratica corrente. La tabella mostra il numero totale di vetrini falsi negativi per ogni braccio dello studio. In tutte le categorie diagnostiche (tranne AIS), la pratica assistita **BD FocalPoint** aveva meno falsi negativi. In altre parole, la pratica assistita **BD FocalPoint** ha rilevato più vetrini anomali.

Tabella 15 Confronto delle prestazioni false negative per i 25.124 vetrini dello studio

Diagnosi	Pratica assistita BD FocalPoint - FN*	Pratica corrente - FN
Non sudd.	34	38
ASCUS	163	232
AGUS	8	9
LSIL	25	45
HSIL	1	3
AIS	1	0
Cancro	0	2
Totale	232	329

* Include i **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) - FN contenuti nella Tabella 14

CONFRONTO DELLE PRESTAZIONI DI SPECIFICITÀ PER OGNI SITO

In questo studio, la specificità è stata definita come la percentuale dei vetrini WNL normali e adeguati in base al processo di determinazione della velocità:

Tutti i vetrini denominati WNL dal tecnico di citologia
e confermati come WNL in base alla verità

Tutti i vetrini WNL della verità dello studio

Pertanto, l'alterazione della specificità è definita come:

$$\frac{\left(\text{Specificità \% della pratica assistita BD FocalPoint} \right) - \left(\text{Specificità \% della pratica corrente} \right)}{\text{Specificità \% della pratica corrente}}$$

Nello studio clinico, 23.556 vetrini sono stati diagnosticati come WNL in base alla verità dello studio. La Tabella 16 confronta i risultati relativi alla specificità per ciascun braccio dello studio. Un'alterazione percentuale positiva della specificità indica un miglioramento della specificità per la pratica assistita **BD FocalPoint**, mentre un'alterazione percentuale negativa indica un miglioramento della specificità per la pratica corrente.

Tabella 16 Confronto della specificità per ogni sito

	Pratica assistita BD FocalPoint - Specificità%	Pratica corrente - Specificità%	Alterazione % della specificità
Sito 1	96,1 (3.544/3.689)	97,1 (3.583/3.689)	-1,1
Sito 2	97,8 (3.862/3.950)	98,0 (3.870/3.950)	-0,2
Sito 3	96,0 (3.652/3.803)	97,9 (3.725/3.803)	-1,9
Sito 4	94,9 (5.459/5.751)	93,7 (5.387/5.751)	+1,3
Sito 5	93,1 (5.926/6.363)	89,1 (5.669/6.363)	+4,5
Totale	95,3 (22.443/23.556)	94,4 (22.233/23.556)	+1,0

Utilizzando i dati nella Tabella 16, l'alterazione percentuale combinata della specificità per tutti i siti è:

$$\frac{95,3 - 94,4}{94,4} \times 100 = +1,0\%$$

Questi dati indicano che, per tutti i siti dello studio combinati, la pratica assistita **BD FocalPoint** ha migliorato la specificità dell'1,0%.

CONFRONTO DELLE PRESTAZIONI FALSE POSITIVE PER OGNI SITO

In questo studio, un falso positivo è stato definito come un vetrino WNL che il tecnico di citologia ha erroneamente classificato come anomalo e inviato a un citopatologo:

Tutti i vetrini denominati anomali dal tecnico di
citologia e confermati come WNL in base alla verità

Tutti i vetrini WNL della verità dello studio

Pertanto, l'alterazione del valore falso positivo è definita come:

$$\frac{\left(\text{Valore falso positivo per la pratica corrente} \right) - \left(\text{Valore falso positivo per la pratica assistita BD FocalPoint} \right)}{\text{Valore falso positivo per la pratica corrente}}$$

In totale, 23.556 vetrini sono stati diagnosticati come WNL in base alla verità dello studio. La Tabella 17 confronta i risultati falsi positivi per ciascun braccio dello studio. Un'alterazione percentuale positiva del valore falso positivo indica una riduzione dei falsi positivi per la pratica assistita **BD FocalPoint**, mentre un'alterazione percentuale negativa indica una riduzione dei falsi positivi per la pratica corrente.

Tabella 17 Confronto dei valori falsi positivi per ogni studio

	Pratica assistita BD FocalPoint - Valore falso positivo%	Pratica corrente - Valore falso positivo%	Alterazione % del valore falso positivo
Sito 1	3,9 (145/3.689)	2,9 (106/3.689)	-36,9
Sito 2	2,2 (88/3.950)	2,0 (80/3.950)	-9,8
Sito 3	4,0 (151/3.803)	2,1 (78/3.803)	-91,8
Sito 4	5,1 (292/5.751)	6,3 (364/5.751)	+19,7
Sito 5	6,9 (437/6.363)	10,9 (694/6.363)	+37,0
Totale	4,7 (1.113/23.556)	5,6 (1.323/23.556)	+16,0

Utilizzando i dati nella Tabella 17, l'alterazione combinata del valore falso positivo per tutti i siti è:

$$\frac{5,6 - 4,7}{5,6} \times 100 = +16\%$$

Questi dati indicano che, per tutti i siti dello studio combinati, la pratica assistita **BD FocalPoint** ha ridotto i vetrini falsi positivi del 16%.

ANALISI DEL REPORT RANKED REVIEW (REVISIONE ORDINATA IN RANGHI)

La Tabella 18 mostra la distribuzione dei vetrini anomali della verità dello studio con i relativi ranghi di gruppo. Come mostrato nella tabella, il **BD FocalPoint** Slide Profiler ha collocato la proporzione più elevata di vetrini nei ranghi superiori per tutte le categorie diagnostiche. Ad esempio, 54 dei 70 vetrini HSIL+ sono stati collocati nel rango superiore.

Tabella 18 Vetrini anomali concordanti e confermati dall'EDP in base al rango

Rango di gruppo	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL+
1	465	20	153	54
2	169	8	48	8
3	139	8	31	3
4	88	5	16	3
5	106	9	19	2
Totale	967	50	267	70

Questi dati dimostrano l'efficacia del **BD FocalPoint** Slide Profiler nella classificazione dei vetrini convenzionali in base alla possibilità di anomalie. È importante notare che tutti i vetrini designati come **Review** (Revisione) dal dispositivo devono essere sottoposti a screening in quanto la possibilità di anomalie esiste per tutti i ranghi di gruppo.

Vetrini BD SurePath: prestazioni del BD FocalPoint Slide Profiler

Uno studio clinico è stato condotto per valutare le prestazioni del **BD FocalPoint** nel classificare i vetrini **BD SurePath** come **Review** (Revisione), **QC Review** (Revisione CQ) e **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). In totale, 3.638 vetrini **BD SurePath** sono stati selezionati dallo studio clinico con il **BD FocalPoint** Slide Profiler dei vetrini **BD SurePath** e un nuovo studio sull'uso previsto è stato condotto presso tre laboratori clinici al fine di confrontare lo screening manuale con la pratica assistita **BD FocalPoint**. Dei 3.638 vetrini **BD SurePath** registrati per lo studio, 3.621 sono stati valutati in uno studio a due bracci. I due bracci dello studio sono stati definiti come segue:

Pratica BD SurePath: screening manuale al 100% dei vetrini **BD SurePath** presso un laboratorio standard per arrivare alle diagnosi del sito per i vetrini. Queste diagnosi del sito sono state prese dall'applicazione PMA per il **BD PrepStain** System, il dispositivo che elabora e produce i vetrini **BD SurePath**.

Pratica assistita BD FocalPoint: il **BD FocalPoint** Slide Profiler utilizzato nel flusso di lavoro standard del laboratorio per arrivare alle diagnosi del sito per i vetrini. L'uso previsto include lo screening iniziale al 100% dei vetrini da parte del **BD FocalPoint** Slide Profiler, lo screening manuale assistito ad almeno il 75% dei vetrini con il **BD FocalPoint** Slide Profiler e il rescreeing manuale assistito al 15% con il **BD FocalPoint** Slide Profiler.

Lo scopo dello studio era quello di confrontare le prestazioni diagnostiche della pratica assistita **BD FocalPoint** e della pratica **BD SurePath**. Gli studi PMA originali del **BD PrepStain** System non hanno fatto distinzioni tra i vetrini *ad alto rischio* e i vetrini non *ad alto rischio*. Questi vetrini sono stati elaborati sul **BD FocalPoint** Slide Profiler durante gli studi clinici. Le prestazioni del dispositivo sono state valutate confrontando la percentuale di vetrini in ciascun braccio dello studio in cui le diagnosi concordavano. Inoltre, l'affidabilità delle diagnosi WNL ottenute tramite la pratica assistita **BD FocalPoint** è stata valutata con un campione casuale di un sottoinsieme dei vetrini classificati come WNL da entrambi i bracci dello studio.

Organizzazione dei vetrini

Come mostrato nella Tabella 19, questo studio ha analizzato un totale di 3.621 vetrini **BD SurePath**.

Tabella 19 Organizzazione dei vetrini

Vetrini	
Numero totale registrato per lo studio	3.638
Numero totale escluso dall'analisi	-17
Nessuna diagnosi della verità*	-1
Vetrini mancanti	-10
Screening incompleto	-4
Vetrino rotto	-1
Bolle sotto il coprioggetto	-1
Numero totale incluso nell'analisi	3.621

* Esclusi poiché non c'era concordanza tra i due bracci dello studio per il vetrino e poiché il vetrino non ha ricevuto una diagnosi di verità dall'EDP.

Processo di valutazione dello studio

Il processo di valutazione dello studio ha confrontato le diagnosi dei vetrini tra i due bracci dello studio. Quando le diagnosi di screening dei siti dai due bracci dello studio erano concordanti, questa diagnosi è stata considerata come diagnosi definitiva. Quando non erano concordanti, i vetrini sono stati inviati a un pannello esterno per le discrepanze (EDP) per la valutazione diagnostica. L'EDP era costituito da un totale di nove citopatologi che hanno eseguito lo screening in gruppi di tre.

Inoltre, l'EDP ha valutato un campione casuale di un sottoinsieme dei vetrini classificati come WNL da entrambi i bracci dello studio. Quando le determinazioni di adeguatezza tra i due bracci dello studio erano concordanti, ciò è stato considerato come valutazione definitiva dell'adeguatezza. Quando non erano concordanti, l'adeguatezza del vetrino è stata determinata da un singolo tecnico di citologia senior.

Risultati dello studio clinico

In questo studio, sono stati analizzati 3.621 vetrini in un confronto tra i due bracci dello studio: la pratica assistita **BD FocalPoint** e la pratica **BD SurePath**. Le diagnosi del sito della pratica assistita **BD FocalPoint** sono state confrontate con le diagnosi del sito della pratica **BD SurePath**. Inoltre, ogni braccio dello studio è stato confrontato con le diagnosi definitive stabilite dal processo di valutazione dello studio. Questi risultati sono descritti nelle seguenti sezioni per ciascuno dei tre siti dello studio clinico.

CONFRONTO DEI BRACCI DELLO STUDIO PER LE CATEGORIE DIAGNOSTICHE

Le Tabelle 20–22 confrontano la pratica **BD SurePath** con la pratica assistita **BD FocalPoint** per le seguenti categorie del sistema Bethesda: Non soddisfacente (Non sudd.), WNL, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, AIS e cancro (CA). Questi risultati sono mostrati per ciascuno dei tre siti dello studio.

I valori diagonali (ombreggiati) nelle tabelle mostrano dove la diagnosi era concordante tra la pratica assistita **BD FocalPoint** e la pratica **BD SurePath**. I valori fuori diagonale rappresentano le diagnosi non concordanti tra i due bracci dello studio.

Tabella 20 Pratica assistita **BD FocalPoint** vs Pratica **BD SurePath** - Sito 801

Pratica BD SurePath - Diagnosi											
Pratica assistita BD FocalPoint - Diagnosi		Non sodd.	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	AIS	Cancro	Totale	
	Non sodd.	9	5	0	0	0	0	0	0	1	15
	WNL	1	802	68	15	21	2	0	0	0	909
	ASCUS	0	63	33	3	9	2	0	0	110	
	AGUS	0	3	3	2	1	0	0	1	10	
	LSIL	0	23	12	0	49	8	0	0	92	
	HSIL	0	5	5	2	20	27	0	4	63	
	AIS	0	2	0	1	1	0	0	3	7	
	Cancro	0	0	0	0	1	3	0	11	15	
	Totale	10	903	121	23	102	42	0	20	1.221	

Tabella 21 Pratica assistita **BD FocalPoint** vs Pratica **BD SurePath** - Sito 802

Pratica BD SurePath - Diagnosi											
Pratica assistita BD FocalPoint - Diagnosi		Non sodd.	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	AIS	Cancro	Totale	
	Non sodd.	3	25	0	0	0	0	0	0	0	28
	WNL	0	765	35	2	10	1	0	0	0	813
	ASCUS	0	116	31	1	3	1	0	0	152	
	AGUS	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	LSIL	0	35	33	1	62	2	0	0	133	
	HSIL	0	6	12	0	19	39	0	0	76	
	AIS	0	0	1	0	0	1	0	0	2	
	Cancro	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
	Totale	3	948	112	4	94	44	0	2	1.207	

Tabella 22 Pratica assistita **BD FocalPoint** vs Pratica **BD SurePath** - Sito 803

Pratica BD SurePath - Diagnosi											
Pratica assistita BD FocalPoint - Diagnosi		Non sodd.	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	AIS	Cancro	Totale	
	Non sodd.	4	75	11	1	1	0	0	0	0	92
	WNL	0	616	157	5	23	3	0	0	0	804
	ASCUS	0	74	42	1	24	6	0	0	147	
	AGUS	0	3	2	0	0	0	0	0	5	
	LSIL	0	19	13	0	54	5	0	0	91	
	HSIL	0	5	8	1	12	25	0	1	52	
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Cancro	0	0	0	0	0	2	0	0	2	
	Totale	4	792	233	8	114	41	0	1	1.193	

CONFRONTO DEI BRACCI DELLO STUDIO CON I RISULTATI VALUTATI PER LE CATEGORIE DIAGNOSTICHE

Questa sezione fornisce i risultati per i vetrini **BD SurePath** che il processo di valutazione dello studio ha identificato come ASCUS+, LSIL+ o HSIL+ in base al processo di valutazione descritto in precedenza. Questi risultati valutati non possono essere direttamente correlati con i risultati dei vetrini contenuti nelle Tabelle 20–22, che confrontano i due bracci dello studio senza la valutazione dei vetrini.

Il processo di valutazione dello studio ha identificato i vetrini come ASCUS+, LSIL+ o HSIL+. ASCUS+ è definito come ASCUS e superiore e, inoltre, include le categorie AGUS, LSIL, HSIL, AIS e cancro. LSIL+ è definito come *lesione intraepiteliale squamosa di basso grado* e superiore e, inoltre, include le categorie HSIL, AIS e cancro. HSIL+ è definito come *lesione intraepiteliale squamosa di alto grado* e superiore e, inoltre, include le categorie AIS e cancro.

Per i siti 801, 802 e 803, rispettivamente, il processo di valutazione dello studio ha determinato 248, 216 e 229 vetrini ASCUS+, 178, 144 e 139 vetrini LSIL+ e 81, 63 e 44 vetrini HSIL+. Tra questi totali, l'EDP ha valutato tutti i vetrini con diagnosi con concordanti tra i due bracci dello studio. I vetrini con le stesse diagnosi per entrambi i bracci dello studio non sono stati valutati.

Ogni braccio dello studio è stato confrontato con i risultati valutati dell'EDP per ASCUS+, LSIL+ e HSIL+ in ogni sito. La pratica assistita **BD FocalPoint** ha rilevato un numero maggiore di vetrini HSIL+ in tutti e tre i siti e un numero maggiore di vetrini LSIL+ e ASCUS+ in due dei tre siti:

ASCUS+

Tra i 123 (sito 801), gli 82 (sito 802) e i 108 (sito 803) vetrini **BD SurePath** identificati dall'EDP come ASCUS+, la pratica assistita **BD FocalPoint** ne ha rilevati 109, 74 e 81, rispettivamente. La pratica **BD SurePath** ne ha rilevati 81, 57 e 83, rispettivamente.

LSIL+

Tra gli 88 (sito 801), i 41 (sito 802) e i 60 (sito 803) vetrini **BD SurePath** identificati dall'EDP come LSIL+, la pratica assistita **BD FocalPoint** ne ha rilevati 65, 37 e 33, rispettivamente. La pratica **BD SurePath** ne ha rilevati 44, 22 e 34, rispettivamente.

HSIL+

Tra i 40 (sito 801), i 22 (sito 802) e i 19 (sito 803) vetrini **BD SurePath** identificati dall'EDP come HSIL+, la pratica assistita **BD FocalPoint** ne ha rilevati 30, 19 e 12, rispettivamente. La pratica **BD SurePath** ne ha rilevati 10, 2 e 6, rispettivamente.

CONFRONTO DEI BRACCI DELLO STUDIO PER LE SEGUENTI CATEGORIE DI ADEGUATEZZA: NON SODDISFACENTE E SBLB

Per ciascuno di questi tre siti dello studio, le seguenti tabelle confrontano la pratica **BD SurePath** con la pratica assistita **BD FocalPoint** per le seguenti categorie di adeguatezza del campione: non soddisfacente e SBLB.

Tabella 23 Classificazione dei vetrini non soddisfacenti **BD SurePath** - Sito 801

		Pratica BD SurePath		
		Non sudd.	Sodd.	
Pratica assistita BD FocalPoint	Non sudd.	9	6	15
	Sodd.	1	1.205	1.206
		10	1.211	1.221

Tabella 24 Classificazione dei vetrini non soddisfacenti **BD SurePath** - Sito 802

		Pratica BD SurePath		
		Non sudd.	Sodd.	
Pratica assistita BD FocalPoint	Non sudd.	3	25	28
	Sodd.	0	1.179	1.179
		3	1.204	1.207

Tabella 25 Classificazione dei vetrini non soddisfacenti **BD SurePath** - Sito 803

		Pratica BD SurePath		
		Non sudd.	Sodd.	
Pratica assistita BD FocalPoint	Non sudd.	4	88	92
	Sodd.	0	1.101	1.101
		4	1.189	1.193

Tabella 26 Classificazione dei vetrini SBLB **BD SurePath** - Sito 801

		Pratica BD SurePath		
		SBLB	Non SBLB	
Pratica assistita BD FocalPoint	SBLB	61	43	104
	Non SBLB	35	0	35
		96	43	139

Tabella 27 Classificazione dei vetrini SBLB **BD SurePath** - Sito 802

		Pratica BD SurePath		
		SBLB	Non SBLB	
Pratica assistita BD FocalPoint	SBLB	82	124	206
	Non SBLB	21	8	29
		103	132	235

Tabella 28 Classificazione dei vetrini SBLB **BD SurePath** - Sito 803

		Pratica BD SurePath		
		SBLB	Non SBLB	
Pratica assistita BD FocalPoint	SBLB	68	17	85
	Non SBLB	48	2	50
		116	19	135

ANALISI DELL’AFFIDABILITÀ WNL

Per valutare l'affidabilità delle diagnosi WNL nello studio clinico, 299 vetrini diagnosticati come WNL da entrambi i bracci dello studio (circa il 5%) sono stati scelti casualmente e inclusi nella popolazione di vetrini inviata all'EDP per la diagnosi. La Tabella 29 mostra i risultati delle determinazioni.

Tabella 29 Affidabilità delle diagnosi WNL

Verità				
Non sodd.	WNL	ASCUS	HSIL	Totale
3	287	8	1	299

L'affidabilità delle diagnosi WNL può essere stimata come segue:

$$100 \times \frac{287}{299} = 95,98\% = 96,0\%$$

Questi dati dimostrano che, per tutti i siti combinati, l'affidabilità della pratica assistita **BD FocalPoint** nel rilevare i vetrini WNL era pari al 96,0%. L'intervallo di confidenza esatto al 95% era compreso tra il 93,2% e il 97,9%.

ANALISI DEI RANGHI DEI VETRINI CON IL **BD FOCALPOINT SLIDE PROFILER**

Il report Ranked Review (Revisione ordinata in ranghi) del **BD FocalPoint Slide Profiler** contiene un rango (quintile) per ogni vetrino **Review** (Revisione) che corrisponde alla probabilità del vetrino di contenere un'anomalia. Il rango viene espresso come un numero da 1 a 5, dove il quintile 1 indica che il vetrino è tra il 20% dei vetrini **Review** (Revisione) con il punteggio più alto. Al diminuire del quintile, diminuisce la probabilità che il vetrino contenga anomalie.

La Tabella 30 mostra il numero di vetrini anomali, determinato dal processo di valutazione dello studio, e i relativi ranghi di gruppo. Questi dati dimostrano che, all'aumentare della gravità della malattia, la proporzione di vetrini anomali nei ranghi inferiori (maggiori possibilità di anomalie) aumenta: Il 51,2% (350/683) dei vetrini anomali è stato collocato nel quintile 1. Pertanto, il **BD FocalPoint Slide Profiler** è efficace nell'ordinare i vetrini **BD SurePath** in ranghi in base alla probabilità che contengano anomalie.

Tabella 30 Vetrini **Review** (Revisione) anomali in base al rango

Rango di gruppo	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	AIS	CA*	Totale
1	93	1	137	104	0	15	350
2	56	0	58	27	1	6	148
3	32	2	33	11	0	1	79
4	18	1	25	11	0	0	55
5	23	1	16	10	0	1	51
Totale	222	5	269	163	1	23	683

* CA = Cancro

PRESTAZIONI FALSE NEGATIVE

Il **BD FocalPoint Slide Profiler** ha classificato 1.184 vetrini come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Di questi 1.184 vetrini, due sono stati esclusi a causa delle loro caratteristiche fisiche. La Tabella 31 mostra la classificazione dei restanti 1.182 vetrini nella pratica assistita **BD FocalPoint**:

Tabella 31 Prestazioni della pratica assistita **BD FocalPoint** nella popolazione **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione)

Diagnosi dello studio	No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)
Non sudd.	3
WNL	1.169
ASCUS	5
AGUS	0
LSIL	4
HSIL	1
AIS	0
Cancro	0
Totale	1.182

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler ha classificato 10 vetrini anomali (5 ASCUS, 4 LSIL e 1 HSIL) come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Il numero totale di vetrini **BD SurePath** anomali era 693 [683 vetrini dalla Tabella 30 + 10 vetrini in **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione)]. Pertanto, la proporzione di falsi negativi era 10/693 o 1,4%. Per vetrini **BD SurePath** non soddisfacenti, il **BD FocalPoint** Slide Profiler ne ha classificati 3 come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) per una frazione di falsi negativi pari a 3/106 (2,8%).

CONFRONTO DEI TASSI NO FURTHER REVIEW (NESSUNA ULTERIORE REVISIONE)

Il **BD FocalPoint** Slide Profiler va utilizzato con un tasso **Review/No Further Review** (Revisione/Nessuna ulteriore revisione) pari al 75%/25% con almeno un rescreeing al 15% per il controllo di qualità (CQ) di tutti i vetrini elaborati correttamente. I dati nelle seguenti tabelle mostrano le prestazioni cliniche del **BD FocalPoint** Slide Profiler con tassi **Review/No Further Review** (Revisione/Nessuna ulteriore revisione) fino a 50%/50%. Con il rescreeing CQ, questi dati mostrano che le prestazioni del **BD FocalPoint** Slide Profiler sono numericamente e statisticamente equivalenti alla pratica corrente. Un laboratorio che sceglie di non condurre un rescreeing per il controllo di qualità con il **BD FocalPoint** Slide Profiler non può ottenere le prestazioni mostrate. Le Tabelle 32–36 confrontano la pratica assistita **BD FocalPoint** con la pratica corrente quando si utilizzano vari tassi **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Queste informazioni sono state ottenute da un'ulteriore analisi eseguita sui dati dello studio prospettico sull'uso previsto. Nelle tabelle, *nominale* 25% rappresenta le prestazioni del **BD FocalPoint** Slide Profiler dimostrate nello studio clinico con un tasso **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) pari al 25% e un tasso **QC Review** (Revisione CQ) pari al 15%. Gli altri tassi, dal 30% al 50%, rappresentano un modello di prestazioni del dispositivo con tassi **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) più elevati.

Tabella 32 Pratica assistita **BD FocalPoint** con controllo di qualità rispetto alla pratica corrente con controllo di qualità per LSIL+*

Tasso No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)	Totale anomali	Pratica assistita BD FocalPoint - Anomali rilevati	Pratica corrente - Anomali rilevati	Ulteriori anomali rilevati con BD FocalPoint
Nominale 25%	348	321	298	23
30%	348	308	298	10
35%	348	305	298	7
40%	348	303	298	5
45%	348	299	298	1
50%	348	298	298	0

* LSIL+ include le seguenti categorie diagnostiche Bethesda: LSIL (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado), HSIL (lesione intraepiteliale di alto grado), AIS (adenocarcinoma in situ) e cancro. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses (Springer-Verlag New York, Inc. 1994.)

N.B.: le cifre nelle Tabelle 32–36 sono stime delle caratteristiche prestazionali e non sono state confermate indipendentemente. I risultati possono variare da un laboratorio all'altro.

La Tabella 32 sopra mostra i tassi **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) per la categoria diagnostica LSIL+ quando una revisione per il controllo di qualità è stata eseguita nell'ambito della pratica corrente del laboratorio. Il numero di vetrini anomali (321) rilevate dalla pratica assistita **BD FocalPoint** con un tasso nominale pari al 25% e il numero di vetrini anomali (298) rilevati per la pratica corrente derivano dalla Tabella 10.

La Tabella 33 mostra il numero di vetrini raccolti (o guadagnati) da ogni braccio dello studio. In questa tabella e nella Tabella 23, per guadagno della pratica assistita **BD FocalPoint** si intendono i vetrini classificati correttamente come anomali dalla pratica assistita **BD FocalPoint** e classificati incorrettamente come WNL dalla pratica corrente.

Analogamente, per guadagno della pratica corrente si intendono i vetrini classificati correttamente come anomali dalla pratica corrente e classificati incorrettamente come WNL dalla pratica assistita **BD FocalPoint**. Il guadagno *nominale* 25% si riferisce alle cifre contenute nella Tabella 10 (ad esempio, il guadagno di 50 si trova in alto a destra nella tabella 2x2 e quello di 27 in basso a sinistra). Come detto in precedenza, le altre cifre per l'intervallo dal 30% al 50% rappresentano un modello di prestazioni del dispositivo.

Tabella 33 Confronto dei guadagni tra la pratica assistita **BD FocalPoint** e la pratica corrente con controllo di qualità

Tasso No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)	LSIL+	
	Pratica assistita BD FocalPoint - Guadagno	Pratica corrente - Guadagno
Nominale 25%	50	27
30%	43	33
35%	43	36
40%	43	38
45%	41	40
50%	41	41

La pratica assistita **BD FocalPoint** a un tasso **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) pari al 25% e un tasso **QC Review** (Revisione CQ) pari al 15% può anche essere confrontata con la pratica corrente *senza* rescreeing per il controllo di qualità dei vetrini WNL. La Tabella 34 mostra i risultati di questo confronto per i vetrini identificati come LSIL+ dal processo di determinazione della verità. La Tabella 34 è identica alla Tabella 10, con la seguente eccezione: un vetrino non è stato rilevato dalla pratica corrente durante lo screening primario, ma è stato rilevato durante il rescreeing per il controllo di qualità. Pertanto, il numero totale di vetrini anomali rilevato dalla pratica corrente si riduce da 298 a 297. Analogamente, alla pratica assistita **BD FocalPoint** viene accreditato un ulteriore vetrino anomalo rilevato (aumentando da 50 a 51). Un numero statisticamente superiore di vetrini LSIL+ è stato rilevato nella pratica assistita **BD FocalPoint** con controllo di qualità rispetto alla pratica corrente senza controllo di qualità.

Tabella 34 Classificazione dei vetrini LSIL+ confrontando la pratica assistita **BD FocalPoint** con controllo di qualità e la pratica corrente senza controllo di qualità

		Pratica corrente		
		Anomali (+)	WNL (-)	
Pratica assistita BD FocalPoint	Anomali (+)	270	51	321
	WNL (-)	27		27
		297	51	348

La Tabella 35 mostra le prestazioni a vari tassi **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) per la categoria diagnostica LSIL+ quando una revisione per il controllo di qualità dei vetrini WNL non viene eseguita nell'ambito della pratica corrente del laboratorio. Analogamente a quanto mostrato nella Tabella 33, la Tabella 36 mostra il numero di vetrini raccolti (o guadagnati) in ogni braccio dello studio per il presupposto di pratica corrente *senza* rescreeing per il controllo di qualità. A causa della differenza di un singolo vetrino di cui sopra, alla pratica assistita **BD FocalPoint** viene accreditato un ulteriore guadagno di un vetrino anomalo rilevato in tutta la gamma di tassi **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione).

Tabella 35 Pratica assistita **BD FocalPoint** con controllo di qualità rispetto alla pratica corrente senza controllo di qualità per LSIL+

Tasso No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)	Totale anomali	Pratica assistita BD FocalPoint - Anomali rilevati	Pratica corrente - Anomali rilevati	Ulteriori anomali rilevati con BD FocalPoint
Nominale 25%	348	321	297	24
30%	348	308	297	11
35%	348	305	297	8
40%	348	303	297	6
45%	348	299	297	2
50%	348	298	297	1

Tabella 36 Confronto dei guadagni tra la pratica assistita **BD FocalPoint** con controllo di qualità e la pratica corrente senza controllo di qualità

Tasso No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)	LSIL+	
	Pratica assistita BD FocalPoint - Guadagno	Pratica corrente - Guadagno
Nominale 25%	51	27
30%	44	33
35%	44	36
40%	44	38
45%	42	40
50%	42	41

PRESTAZIONI DEL BD FOCALPOINT GS IMAGING SYSTEM

BD Life Sciences ha condotto studi di validazione non clinici per valutare le prestazioni del **BD FocalPoint** Slide Profiler quando viene utilizzato in una combinazione di screening primario e screening guidato.

Il **BD FocalPoint** GS Imaging System identifica fino al 25% dei vetrini elaborati correttamente come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione). Inoltre, fornisce la capacità elettronica di individuare le posizioni rilevanti dal punto di vista diagnostico sui vetrini classificati come **Review** (Revisione). Durante l'elaborazione dei vetrini, il **BD FocalPoint** GS Imaging System rileva cellule potenzialmente anomale e archivia le posizioni dei vetrini corrispondenti (campi visivi o FOV). Per ogni vetrino classificato come **Review** (Revisione), il **BD FocalPoint** GS Imaging System fornisce fino a 15 FOV, che vengono esaminati da un tecnico di citologia per determinare se un vetrino è normale o anomalo. Se tutti i FOV sono normali, la diagnosi del vetrino è entro i limiti (WNL). Se alcuni FOV sono potenzialmente anomali o inadeguati, il tecnico di citologia esamina l'intero vetrino.

Un tecnico di citologia accede alle posizioni FOV in uno dei seguenti due modi:

- PapMap - Documenti stampati che mostrano le dimensioni esatte dei bordi del coprioggetto del vetrino e le posizioni cerchiato dei FOV selezionati dal **BD FocalPoint** GS Imaging System. Questo vetrino viene posizionato al di sopra del documento PapMap stampato e i FOV vengono tracciati sul coprioggetto del vetrino per la revisione.
- Stazione di lavoro e piano portaoggetti del microscopio motorizzato (**BD FocalPoint** GS Review Station) - Il piano portaoggetti del microscopio va automaticamente alle coordinate x e y di ciascun FOV. L'immagine del materiale cellulare all'interno del FOV può essere visualizzata sulla stazione di lavoro per confermare la posizione.

PRESTAZIONI DEL BD FOCALPOINT GS IMAGING SYSTEM SUI VETRINI CONVENZIONALI

Il **BD FocalPoint** GS Imaging System è stato valutato presso tre laboratori di citologia nel Regno Unito. Circa 6.000 vetrini Pap smear preparati in modo convenzionale sono stati registrati per uno studio prospettico a due bracci in cui sono state confrontate la pratica citologica corrente e una pratica assistita **BD FocalPoint** GS. Gli obiettivi dello studio erano i seguenti:

- La pratica assistita **BD FocalPoint** GS è equivalente alla pratica corrente quando si rilevano tutti i vetrini anomali combinati (Borderline+). Borderline+ è definito come alterazioni nucleari molto simili alla discariosi e comprende le categorie Borderline squamose e ghiandolari, discariosi lieve, moderata e grave, AIS e cancro.
- La pratica assistita **BD FocalPoint** GS è equivalente alla pratica corrente quando si rilevano i vetrini inadeguati per la valutazione.
N.B.: Borderline è equivalente alla categoria ASCUS del sistema Bethesda. La discariosi è sinonimo di displasia. La discariosi lieve e la discariosi moderata sono equivalenti alle categorie LSIL e HSIL del sistema Bethesda, rispettivamente.

Nella pratica assistita **BD FocalPoint** GS, lo screening dei vetrini classificati come **Review** (Revisione) è stato eseguito utilizzando i report PapMap. Il personale del laboratorio ha tracciato i FOV PapMap sui vetrini dello studio corrispondenti. I tecnici di citologia hanno esaminato tutti i FOV su ogni vetrino **Review** (Revisione) per determinare se il vetrino aveva bisogno di una revisione completa. Una revisione completa dei vetrini si è resa necessaria se il tecnico di citologia ha notato cellule atipiche all'interno di uno o più FOV. Inoltre, il tecnico di citologia ha esaminato l'intero vetrino in presenza di materiale cellulare inadeguato all'interno del FOV per determinare l'adeguatezza del vetrino.

I vetrini con diagnosi anomale discordanti tra i due bracci sono stati sottoposti a una revisione di discrepanza esterna per una diagnosi di riferimento (o verità finale). I vetrini con un'interpretazione di adeguatezza discordante tra i due bracci dello studio sono stati sottoposti a una revisione di adeguatezza interna per una determinazione finale dell'adeguatezza.

Organizzazione dei vetrini

In questo studio, 5.531 vetrini hanno completato entrambi i bracci dello studio. I vetrini sono stati sottoposti al processo di determinazione della verità in modo che ogni vetrino avesse una diagnosi citologica finale (verità dello studio). La distribuzione di questi vetrini in base alla diagnosi e i motivi dell'esclusione dallo studio sono illustrati nelle Tabelle 37 e 38, rispettivamente.

Tabella 37 Distribuzione dei vetrini dello studio

Diagnosi	Totale
Inadeguati	6,7% (370/5.531)
Negativi	85,9% (4.753/5.531)
Anomali	7,4% (408/5.531)

Tabella 38 Totale vetrini analizzati

Vetrini registrati per lo studio	6.070
Esclusi (impossibile leggere il codice a barre)	40
Esclusi (dati incompleti)	12
Esclusi (revisione del processo)	482
Esclusi (problemi relativi al laboratorio)	5
Totale vetrini esclusi	539
Totale vetrini analizzati	5.531

RISULTATI RELATIVI ALLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE

Questa sezione fornisce i risultati per Borderline+, Mild Dyskaryosis+, Moderate Dyskaryosis+ e Inadequate. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando un test binomiale condizionale per determinare la rilevanza statistica delle differenze tra i due bracci dello studio nel rilevare i vetrini anomali e inadeguati.¹ Il test binomiale condizionale era il test esatto di McNemar per testare la qualità delle proporzioni discrepanti nel design dello studio delle coppie abbinate.²

Borderline+

La Tabella 39 mostra i risultati per i vetrini determinati come Borderline+ dal processo di determinazione della verità. Questi dati hanno dimostrato che il **BD FocalPoint** GS Imaging System ha rilevato un numero statisticamente equivalente di vetrini Borderline+ rispetto alla pratica corrente (valore p = 0,0047).

Tabella 39 Classificazione dei vetrini Borderline+

		Pratica corrente			Totale
		Anomali	Inadeguati	Negativi	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	Anomali	248	6	66	320
	Inadeguati	10	–	0	10
	Negativi	78	0	–	78
		336	6	66	408

Mild Dyskaryosis+

La Tabella 40 mostra i risultati per i vetrini determinati come Mild Dyskaryosis+ dal processo di determinazione della verità. Questi dati hanno dimostrato che il **BD FocalPoint** GS Imaging System ha rilevato un numero statisticamente equivalente di vetrini Mild Dyskaryosis+ rispetto alla pratica corrente (valore p = 0,0014).

Tabella 40 Classificazione dei vetrini Mild Dyskaryosis+

		Pratica corrente			Totale
		Anomali	Inadeguati	Negativi	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	Anomali	153	2	45	200
	Inadeguati	2	–	0	2
	Negativi	43	0	–	43
		198	2	45	245

Moderate Dyskaryosis+

La Tabella 41 mostra i risultati per i vetrini determinati come Moderate Dyskaryosis+ dal processo di determinazione della verità. Questi dati hanno dimostrato che il **BD FocalPoint** GS Imaging System ha rilevato un numero statisticamente equivalente di vetrini Moderate Dyskaryosis+ rispetto alla pratica corrente (valore p = 0,0124).

Tabella 41 Classificazione dei vetrini Moderate Dyskaryosis+

		Pratica corrente			Totale
		Anomali	Inadeguati	Negativi	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	Anomali	71	1	10	82
	Inadeguati	2	–	0	2
	Negativi	5	0	–	5
		78	1	10	89

1. Breslow, N.E., and N.E. Day. *The Analysis of Case-Control Studies Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1*, International Agency for Research on Cancer. Lyon: (1980): 167.

2. Fleiss, Joseph L. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd Ed. New York: John Wiley and Sons, 1981.

Adeguatezza del campione

L'obiettivo secondario ha valutato se la pratica assistita **BD FocalPoint** GS era equivalente alla pratica corrente durante il rilevamento di vetrini inadeguati. I vetrini sono stati identificati come inadeguati in base a una combinazione di tre motivi osservati dai tecnici di citologia:

- Scarsa cellularità
- Infiammazione o oscuramento
- Prove insufficienti di cellule dalla zona di trasformazione

Le seguenti tabelle mostrano le prestazioni dei bracci dello studio quando ciascun motivo dell'adeguatezza viene valutato separatamente. In totale, c'erano 370 vetrini inadeguati in base alla verità. Di questi, 254 erano parzialmente o completamente inadeguati a causa della scarsa cellularità, 297 erano parzialmente o completamente inadeguati a causa di infiammazione/ oscuramento e 70 erano parzialmente o completamente inadeguati a causa della mancanza di cellule della zona di trasformazione.

Tabella 42 Inadeguati per scarsa cellularità

		Pratica corrente		Totale
		Scarsa cellularità	Cellularità adeguata	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	Scarsa cellularità	71	83	154
	Cellularità adeguata	65	35	100
		136	118	254

Tabella 43 Inadeguati per infiammazione/oscuramento

		Pratica corrente		Totale
		Inf/Osc	No Inf/Osc	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	Inf/Osc	42	130	172
	No Inf/Osc	56	69	125
		98	199	297

Tabella 44 Inadeguati per mancanza di cellule dalla zona di trasformazione (TZ)

		Pratica corrente		Totale
		TZ inadeguata	TZ adeguata	
Pratica assistita BD FocalPoint GS	TZ inadeguata	70	0	70
	TZ adeguata	0	0	0
		70	0	70

N.B.: in totale, 21 vetrini inadeguati a causa della mancanza di cellule della zona di trasformazione sono stati classificati come **No Further Review** (Nessuna ulteriore revisione) dal **BD FocalPoint** Slide Profiler. Di questi vetrini, 8 sono stati identificati come privi di un'adeguata componente endocervicale dal dispositivo.

PRESTAZIONI DEL BD FOCALPOINT GS IMAGING SYSTEM SUI VETRINI BD SUREPATH

Uno studio di validazione interno non clinico è stato condotto per stimare la specificità e la sensibilità attese del **BD FocalPoint** GS Imaging System sui vetrini **BD SurePath**. In totale, 1.665 vetrini dello studio sono stati elaborati sul **BD FocalPoint** GS Imaging System per identificare i campi visivi (FOV) per la revisione del tecnico di citologia. Il contenuto diagnostico e l'adeguatezza dei FOV sono stati valutati utilizzando la **BD FocalPoint** GS Review Station.

Nella pratica **BD FocalPoint** GS Imaging System, i vetrini **BD SurePath** sono stati elaborati sul **BD FocalPoint** Slide Profiler e fino a 15 FOV sono stati archiviati per ciascun vetrino classificato come **Review** (Revisione). Le immagini e le coordinate FOV per ogni vetrino sono state trasferite dal **BD FocalPoint** Slide Profiler alla **BD FocalPoint** GS Review Station. I tecnici di citologia hanno utilizzato il piano portaoggetti motorizzato **BD FocalPoint** GS Review Station per andare a ciascun FOV identificato, nonché per esaminarlo ed etichettarlo elettronicamente. Una revisione completa dei vetrini si è resa necessaria se il tecnico di citologia ha etichettato uno o più FOV anomali, inadeguati o reattivi. Altrimenti, il vetrino è stato considerato come **WNL**.

La diagnosi finale, o verità, per ogni vetrino è stata determinata dalle caratterizzazioni precedenti dei vetrini da parte di pannelli separati di tecnici di citologia di BD Life Sciences. Una diagnosi concordante tra i pannelli è stata considerata come diagnosi verità. Se le diagnosi erano discordanti, un patologo indipendente ha esaminato il vetrino per determinare la verità.

Distribuzione dei vetrini

La Tabella 45 mostra la distribuzione dei 1.665 vetrini dello studio in base alla classificazione del **BD FocalPoint** GS Imaging System e alla diagnosi definitiva dei vetrini.

Tabella 45 Distribuzione dei vetrini

	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	Cancro	Totale
Revisione del processo	84	37	2	11	6	1	141
Review (Revisione)	813	334	15	76	74	1	1.313
No Further Review (Nessuna ulteriore revisione)	183	18	3	6	1	0	211
Totale	1.080	389	20	93	81	2	1.665

Risultati relativi alla sensibilità

La Tabella 46 mostra la sensibilità e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% del **BD FocalPoint** GS Imaging System per le categorie diagnostiche ASCUS+ (include ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL e cancro), LSIL+ (include LSIL, HSIL e cancro) e HSIL+ (include HSIL e cancro).

Tabella 46 Sensibilità del **BD FocalPoint** GS Imaging System

Diagnosi	Sensibilità
ASCUS+	72,2 381/528 (68,2, 75,9)
LSIL+	94,3 149/158 (89,4, 97,1)
HSIL+	98,7 75/76 (93,0, 99,9)

Risultati relativi all'adeguatezza

L'analisi dell'adeguatezza dei vetrini ha valutato le prestazioni del **BD FocalPoint** GS Imaging System come soddisfacenti con i vetrini con componente endocervicale. Non sono state considerate altre caratteristiche di adeguatezza del campione, come l'infiammazione e l'oscuramento.

La popolazione dello studio comprendeva 996 vetrini WNL, di cui 16 atrofici, 2 senza componente endocervicale e 978 soddisfacenti con componente endocervicale. Di questi, il **BD FocalPoint** GS Imaging System ne ha rilevati 751 con una sensibilità del 76,8% (751/978). L'intervallo di confidenza al 95% era pari a 74,0–79,4.

Conservazione e utilizzo

Non esporre il sistema alla luce diretta del sole o a temperature estreme (ovvero il flusso d'aria dai sistemi di riscaldamento o raffreddamento). L'intervallo di temperatura di funzionamento è 18–30 °C, 64–86 °F.

Assistenza tecnica e informazioni sul prodotto

Per assistenza tecnica e assistenza relativa all'utilizzo del **BD FocalPoint** Slide Profiler, contattare BD Life Sciences.

Assistenza e supporto tecnico: rivolgersi al rappresentante locale BD o visitare il sito www.bd.com.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Аткарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производителъ / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Използвайте до / Spółfubejcie do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izlijet löd / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до/line / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



REF Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalognummer / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номери / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



EC REP Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Igalotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Représentante autorizada na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnístvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Topluluğu Yetkil Temsilcisi / Уповноважений представител в країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



IVD In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperaturās ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrenzung / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



LOT Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Код партии (серия) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conținuto suficiente para <n> teste / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instrucções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μη επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannayin / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



SN Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Numéro de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Anult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tytko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určene iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi için / Только для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шері / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Минимальна температура / 温度下限



Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitívna kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôleur positif / Pozitívna kontrola / Pozitív kontrol / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívna kontrola / Positiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitív kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negatívna kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negatívna kontrola / Negativ kontrol / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívna kontrola / Negatiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija adicī – etilēns oksīds / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metodă sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация адісі – сәулә түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metodă sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biologilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологические тәуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisk risiko / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscu biologico / Biologisches / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biologisk Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagede dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precisação, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Προσοχή, κοιτάξτε προσεκτικά τα συνοδευτικά έγγραφα / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, zăiurkăte pridădamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikle verilen belgelerle başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шері / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orpbevars tørt / Trockenlagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivaa / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Ураққа күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausiai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávejte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orsamlingstidspunkt / Entnahmehrzeit / Ωρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Үстіңгі қабатын алып таста / 벗기 / Plésti čia / Atfimt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhňte / Oljušiti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 찢히거나 / Perforacija / Perforacija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használni, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Егер пакет бүзылган болса, пайдаланба / पैकिङ्ग ڪا сонسان ڪم ڪرڻ نه چاهين / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietoti, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a meleglétől / Tenere lontano dal calore / Саққын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargát no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávejte mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Кециз / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseci / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuurpäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paemimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato pravešking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期



µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte svétlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svjetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriți de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / İşiktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сүетгі пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätegas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентифікатор пацієнта / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsiktig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραusto. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Őm, kásitsege ettevaatlíkkult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausis; riktotis uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎，小心轻放



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, MD 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland