

Xpert[®] HPV v2

REF GXHPV2-CE-10

Инструкции за употреба

CE 2797 **IVD**

Декларации за търговски марки, патенти и авторски права

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2024 Cepheid.

Cepheid[®], логото на Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] са търговски марки на Cepheid, регистрирани в САЩ и други държави.

Всяки други търговски марки са притежание на техните съответни собственици.

ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ ПРЕДОСТАВЯ НА КУПУВАЧА НЕПРЕХВЪРЛЯЕМОТО ПРАВО ДА ГО ИЗПОЛЗВА В СЪОТВЕТСТВИЕ С ТЕЗИ ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА. НЕ СЕ ПРЕДОСТАВЯТ НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА - ИЗРИЧНИ, ПО ПОДРАЗБИРАНЕ ИЛИ ПО КОСВЕН ПЪТ. ОСВЕН ТОВА С ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ НЕ СЕ ПРЕОТСТЪПВАТ НИКАКВИ ПРАВА ЗА ПРЕПРОДАЖБА.

© 2024 Cepheid.

Вижте История на редакциите за описание на промените.

Хpert® HPV v2

За употреба само при *in vitro* диагностика.

1 Фирмено наименование

Хpert® HPV v2

2 Често или обичайно наименование

Хpert HPV v2

3 Предвидена цел

3.1 Предвидена употреба

Тестът Хpert® HPV v2, изпълнен на системи GeneХpert®, е автоматизиран, качествен *in vitro* тест за откриване на региона Е6/Е7 на вирусния ДНК геном в спесимени от пациенти с високорисков човешки папиломавирус (HPV). Тестът извършва мултиплекс амплификация на таргетната ДНК чрез полимеразна верижна реакция (PCR) в реално време на 14 високорискови типа HPV в един анализ. Хpert HPV v2 специфично идентифицира типовете HPV 16 и HPV 18/45 в два отделни канала за откриване и отчита 11 други високорискови типа (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) в сборен резултат. Спесимените са ограничени до цервикални клетки, взети в разтвор PreservCyt® (Hologic Corp.). Цервикални спесимени, взети в разтвор PreservCyt, които са третираны предварително с ледена оцетна киселина (GAA) за лизиране на излишните червени кръвни клетки за цитологично изследване, също са валидирани за употреба с теста Хpert HPV v2.

- Тестът Хpert HPV v2 може да се използва със спесимен по Pap за оценка на наличието или липсата на генотипове 16 и 18/45 и други високорискови HPV генотипове при възрастни жени, изложени на повишен риск от развитие на рак на маточната шийка или наличие на високостепенно заболяване.
- Тестът Хpert HPV v2 може да се използва като скринингов тест от първа линия за идентифициране при възрастни жени, изложени на повишен риск от развитие на рак на маточната шийка или наличие на високостепенно заболяване.

Тази информация, заедно с оценката на лекаря на анамнезата на пациента, други рискови фактори и професионални насоки, може да се използва за насочване на лечението на пациента.

3.2 Предвиден потребител/среда

Тестът Хpert HPV v2 е предвиден да се извършва от здравни специалисти, обучени за използването на теста. Този тест е предназначен за използване в лабораторна среда.

4 Обобщение и обяснение

Персистиращата инфекция с високо рисков HPV е основната причина за цервикалния рак и е прекурсор за цервикална интраепителна неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Наличието на HPV е замесено в повече от 99% от случаите на цервикален рак по цял свят. HPV се оценява като отговорен за повече от 90% от цервикалния рак.¹ HPV е малък вирус без обвивка с двойно усукана ДНК, с геном от около 8000 нуклеотида. Съществуват повече от 150 различни типа HPV и приблизително 40 типа HPV, които може да инфектират човешката аногенитална лигавица.² И все пак само подгрупа от около 14 от тези типове се счита за високорискова за развитието на

цервикален рак и неговите предшествващи лезии. Скорошни открития предполагат, че специфичните за типа скринингови тестове и протоколи, основаващи се на ДНК на високорисков HPV, трябва да се фокусират върху HPV типове 16, 18 и 45.³ В глобален мащаб HPV типове 16, 18 и 45 са открити в 75% от всички плоскоклетъчни карциноми и се определят за свързани с около 80% от всички инвазивни цервикални карциноми.^{4,5}

Забележка

В тази публикация „HPV“ или „HR HPV“ означава „високо рисков HPV“, освен ако не е отбелязано друго. unless noted otherwise.

5 Принцип на процедурата

Тестът Хpert HPV v2 е автоматизиран тест за качествено откриване и диференциация на ДНК на HPV. Тестът се извършва на инструменталните системи Cepheid GeneXpert®.

Инструменталните системи GeneXpert автоматизират и интегрират обработването на пробата, екстракцията и амплификацията на нуклеиновата киселина и откриването на целевите последователности в клинични проби с помощта на RT-PCR в реално време. Системите се състоят от инструмент, персонален компютър и предварително зареден софтуер за провеждане на тестове и разглеждане на резултати. Системите изискват употребата на касети за еднократна употреба GeneXpert, в които се съдържат реагентите за PCR и които изпълняват екстракцията на пробата и процесите на PCR. Тъй като касетите са автономни, насрещното замърсяване между пробите е сведено до минимум. За пълно описание на системите вижте съответното ръководство за оператора на системата GeneXpert Dx или ръководството за оператора на системата GeneXpert Infinity.

Тестът Хpert HPV v2 включва реагенти за откриване на високорисков HPV. Тестът Хpert HPV v2 е създаден да използва цервикални спесимени, взети в PreservCyt или с изделие, подобно на метличка, или комбинация от ендоцервикална четка/шпатула. Цервикалните спесимени, предварително обработени с определени методи с ледена оцетна киселина (GAA), също може да се използват. Цервикалните спесимени, взети в разтвор PreservCyt, са валидирани за употреба с теста Хpert HPV v2. Следвайте инструкциите на производителя за взимане на цервикални спесимени.

В касетата са включени и контрола за адекватност на пробата (SAC) и контрола за проверка на сондите (PCC). Реагентите за SAC откриват наличието на единично копие на човешки ген и следят дали спесименът съдържа достатъчен брой човешки клетки, за да се направи качествена оценка на статуса за HPV. PCC проверява рехидратацията на реагента, зареждането на епруветката за PCR в касетата, целостта на сондите и стабилността на багрилото.

Тестът Хpert HPV v2 съдържа праймери и сонди за откриване на специфични генотипове или сборни резултати, както следва: „SAC“ за контрола за адекватност на пробата, „HPV 16“ за HPV 16, „HPV 18_45“ за сборен резултат за HPV 18/45, „P3“ за сборен резултат за който и да е от HPV типове 31, 33, 35 52 или 58, „P4“ за сборен резултат за HPV типове 51 или 59 и „P5“ за сборен резултат за който и да е от HPV типове 39, 56, 66 или 68.

6 Реагенти и инструменти

6.1 Доставени материали

Комплектът Хpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) съдържа достатъчно реагенти за обработката на 10 проби и/или спесимена за контрола на качеството.

Комплектът съдържа следното:

Касети Хpert HPV v2		10
Компонент/реагент	Активна съставка	Количество
Микросфери (изсушени чрез замразяване)	Таq полимеразата на ДНК <50 U/микросфера	2 на касета
	Праймери и сонди <0,001%	
	dNTPs <0,05%	
	Праймери и сонди <0,001%	
	Протеинов стабилизатор <0,5% (говежди произход)	
Реагент	Хелатиращ агент <0,05%	2 ml на касета
	Tris буфер <0,5%	
	Почистващ препарат <0,2%	
	Сол 1 <0,3%	
	Амониев сулфат <0,3%	
	Сол 2 <0,1%	

Комплектът съдържа следните съставки:

Компоненти на комплекта

Еднократни пипети за прехвърляне на 1 ml

1 торбичка от 10 броя на комплект

CD

1 на комплект

- Файлове за дефиниране на анализа (ADF)
- Инструкции за импортиране на ADF в софтуера GeneХpert
- Инструкции за употреба (IFU)

Забележка

Информационните листове за безопасност (ИЛБ) са налични на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com в раздел **ПОДДРЪЖКА (SUPPORT)**.

Забележка

Протеиновият стабилизатор (говежди произход) в микросферите в този продукт е произведен и изработен специално от говежда плазма с източник в Съединените щати. На животните не е даван протеин за преживни животни или друг животински протеин; животните са изследвани преди и след смъртта им. По време на обработката не е имало смесване на материала с други животински материали.

6.2 Съхранение и работа

- Съхранявайте касетите на теста Хpert HPV v2 при 2-28°C до посочената на етикета дата на срок на годност.
- Не отваряйте капака на касетата докато не сте готови да извършите теста.

- Не използвайте касета, която е протекла.
- Не използвайте касета, която преди това е била замразена.
- Не използвайте касета след срока на годност.

6.3 Необходими, но недоставени материали

- Цервикален спесимен, взет в PreservCyt или с изделие подобно на метличка, или комбинация от ендоцервикална четка/шпатула.
- GeneXpert Dx System или GeneXpert Infinity System (каталожният номер варира в зависимост от конфигурацията): Инструмент GeneXpert, компютър с фирмен софтуер GeneXpert, версия 4.3 или по-нова (система GeneXpert Dx), или Xpertise 6.1 или по-нова версия (система GeneXpert Infinity), баркод сканиращо устройство и подходящо ръководство за оператора на система GeneXpert.
- Принтер (ако е необходим принтер, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid, за да уредите закупуване на препоръчван принтер.)
- Белина или натриев хидрохлорид
- Етанол или денатуриран етанол

7 Предупреждения и предпазни мерки

- За употреба само при *in vitro* диагностика.
- В клиничните проби може да са налице патогенни микроорганизми, включително хепатитни вируси и човешки имунодефицитен вирус (HIV). Третирайте всички биологични проби, включително използваните касети, като способни да предават инфекциозни агенти. Тъй като често е невъзможно да се знае коя би могла да е инфекциозна, всички биологични проби трябва да се третират със стандартните предпазни мерки. Насоки за боравене с проби са на разположение от Центъра за контрол и превенция на заболяванията в САЩ и Института за клинични и лабораторни стандарти.^{6,7}
- Спазвайте процедурите за безопасност във Вашата институция при работа с химикали и работа с биологични проби.
- Биологичните спесимени, изделията за прехвърлянето им и използваните касети трябва да се разглеждат като способни да пренасят инфекциозни агенти, изискващи стандартни предпазни мерки. Спазвайте процедурите за отпадъците във Вашата институция за подходящо изхвърляне на използвани касети и неизползвани реагенти с цел опазване на околната среда. Тези материали могат да проявят характеристики на химически опасни отпадъци, които изискват специфични национални или регионални процедури на изхвърляне. Ако националните или регионалните регламенти не дават ясно указание за правилно изхвърляне, биологичните проби и използваните патрони трябва да се изхвърлят съгласно насоките за работа и изхвърляне на медицински отпадъци на Световната здравна организация (СЗО).
- Добрата лабораторна практика и смяната на ръкавиците между работата с пациентски спесимени, е препоръчителна, за да се избегне замърсяване на спесимените.
- Не замествайте реагенти за Xpert HPV v2 с други реагенти.
- Не отваряйте капака на касетата на Xpert HPV v2, освен когато добавяте проба.
- Не използвайте касета, която е била изпусната след изваждането ѝ от опаковката.
- Не разклащайте касетата. Разклащането или изпускането на касетата след отваряне на касетата може да доведе до невалидни резултати.
- Не поставяйте етикета с идентификатора на пробата върху капака на касетата или върху етикета с баркода.
- Не използвайте касета с повредена реакционна епруветка.
- Всяка касета за еднократна употреба Xpert HPV v2 се използва за обработка на един тест. Не използвайте повторно обработени касети.
- Всяка пипета за еднократна употреба се използва за прехвърляне на една проба. Не използвайте повторно вече изразходвани пипети за еднократна употреба.
- Не използвайте касета, която е била съборена след добавяне на проба.
- Носете чисто лабораторно облекло и ръкавици. Сменяйте ръкавиците между обработката на всяка проба.
- В случай на замърсяване на работната среда или оборудването с проби или контроли, щателно почистете замърсената площ с концентрация на разреждане 1:10 на домакинска хлорна белина или натриев хипохлорит

и след това със 70% етанол или 70% разтвор на изопропанол. Избършете работните повърхности до пълно изсъхване, преди да продължите.

- Трябва да се вземат подходящи мерки за безопасност в случай на изпръскване, което може да възникне при използване на белина, като за целта се препоръчва осигуряването на всичко необходимо за достатъчно добро измиване на очите и изплакване на кожата.
- За инструкции за почистване и дезинфекция на инструменталната система вижте съответния Наръчник за оператора на системата GeneXpert Dx или Наръчник за оператора на системата GeneXpert Infinity.

8 Химически опасности^{9,10}

Съставките не се считат за опасни според директивите или регламентите на ЕС за класифициране и етикетирание на вещества или смеси или Глобалната система за хармонизация за класифициране и етикетирание на вещества или смеси.

9 Взимане, транспорт и съхранение на спесимени

• Взимане на спесимени

Цервикалните спесимени, взети в разтвор PreservCyt, са валидирани за употреба с теста Xpert HPV v2. Следвайте инструкциите на производителя за взимане на цервикални спесимени.

• Транспорт на спесимени

Цервикалните спесимени, взети в разтвор PreservCyt, може да се транспортират при 2–30 °C. Транспортът на цервикалните спесимени трябва да отговаря на държавните, федералните, щатските и местните регламентите за транспортиране на етиологични агенти в страната.

• Съхранение на спесимени

Цервикалните спесимени, взети в разтвор PreservCyt, може да се съхраняват при 2–30 °C за период до шест месеца след датата на взимане.

10 Процедура

Важно Започнете теста в рамките на 30 минути от добавяне на пробата в касетата.

10.1 Подготовка на спесимена

След смесване на цервикалната проба пипетирайте минимум 1 ml проба директно в касетата за теста (вижте Раздел 12.2).

- Смесете цервикалната пробата, като леко обърнете флакона с пробата 8 до 10 пъти или като обработите във вортекс миксер на половин скорост в продължение на 5 секунди.

10.2 Подготовка на касетата

Важно Започнете теста в рамките на 30 минути от добавяне на пробата в касетата.

1. Носете защитни ръкавици за еднократна употреба.
2. Проверете касетата за теста за повреда. Не използвайте, ако е повредена.
3. Обозначете касетата с етикет за идентификация на пробата.
4. Отворете капака на касетата за теста.
5. Добавете пробата към касетата за теста.

Забележка Не махайте тънката пластмасова лента, която покрива вътрешния пръстен на касетата.

- Ако използвате пипета за прехвърляне в комплект (Фигура 1), отворете капака на флакона с пробата, извадете трансферната пипета от опаковката, стиснете помпата на трансферната пипета, вкарайте пипетата във

флакона и освободете помпата, за да напълните трансферната пипета до линията за 1 ml (Фигура 1). Уверете се, че пипетата е напълнена и без въздушни мехурчета. Изпразнете съдържанието на пипетата в камерата за проба на касетата (Фигура 2).

Важно Избягвайте да добавяте излишна слуз в касетата.



Фигура 1. Трансферна пипета и резка за напълване



Фигура 2. Хpert HPV v2 касета (изглед отгоре)

6. Затворете капака на касетата. Уверете се, че капакът щраква стабилно на място.

10.3 Импортиране на файловете за дефиниране на анализа

Важно Преди да започнете теста, се уверете, че в софтуера са импортирани правилните файлове за дефиниране на анализа (ADF) за Хpert HPV v2.

Тестът Xpert HPV може да се конфигурира по подразбиране за всеки от трите ADF по преценка на лабораторията. Искане на клинициста за рефлексно генотипизиране на HPV 16 или HPV 18/45, може да се поръча под специфичния за генотипа HPV тест или, където е указано, да се пусне като част от пълния тест за висок риск и генотип.

- Само тест за високо рисков HPV: Изберете **Xpert HPV v2 HR** отчита положителен или отрицателен общ резултат за наличието на всеки от 14-те открити високорискови HPV типове.
- Тест за генотипизиране на HPV 16, 18/45: Изберете **Xpert HPV v2 16 18-45** отчита положителен или отрицателен резултат за:
 - HPV 16 и за
 - HPV 18 или HPV 45 генотип.

Специфични резултати за всички други HPV типове нито се взимат, нито се показват.

- Комбиниран тест за високо рисков HPV и HPV генотип: Изберете **Xpert HPV v2 HR 16 18-45** отчита положителен или отрицателен резултат за HPV 16, за HPV 18/45 и за наличие на всеки от останалите 11 други високорискови типове като „Other HR HPV“ („Друг HR HPV“). В е показан пример. Ще се вземат само резултатите за избрания за тази стъпка тест, след като тестът започне. Невзети данни са невъзстановими.

11 Провеждане на теста

- За GeneXpert Dx System, вижте Раздел 11.1.
- За GeneXpert Infinity System, вижте Раздел 11.2.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Започване на теста

Преди започване на теста се уверете, че:

- Важно**
- Системата работи с правилната софтуерна версия на GeneXpert Dx, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
 - В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Забележка Стъпките, които следват, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Включете GeneXpert Dx System, след което включете компютъра и влезте. Софтуерът GeneXpert ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера GeneXpert Dx на работния плот на Windows®.
2. Влезте, като си използвате потребителското име и паролата.
3. В прозореца **GeneXpert System**, натиснете **Създаване на Тест**. Показва се прозореца **Създаване на Тест**. Показва се диалоговото каре **Сканирай баркод идентификатора на пациента (Scan Patient ID barcode)**.
4. Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въвеждате идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно. Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркод идентификатора на пробата (Scan Sample ID barcode)**.
5. Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въвеждате ID на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно. Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркода на касетата (Scan Cartridge barcode)**.
6. Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Серийн номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка

Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Serheid.

7. Натиснете **Начало на Теста**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
8. Отворете вратата на модула на инструмента с мигащата зелена светлина и заредете касетата.
9. Затворете вратата. Тестът стартира и зелената светлина престава да мига.
Когато тестът приключи, светлината изгасва.
10. Изчакайте докато системата освободи блокировката на вратата преди да отворите вратата на модула, след това извадете касетата.
11. Изхвърлете използваните касети в съответния контейнер за отпадъци от проби съгласно стандартните практики във Вашата институция.

11.1.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *Ръководството за оператора на системата GeneXpert DX*.

1. Щракнете върху иконата **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате резултатите.
2. След приключване на теста, щракнете върху бутона **Отчет (Report)** в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате и/или генерирате отчет като PDF файл.

11.2 GeneXpert Infinity System**11.2.1 Започване на теста**

Преди започване на теста се уверете, че:

Важно

- Системата работи с правилната софтуерна версия на Xpertise, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
- В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Забележка

Стъпките, които следвате, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Включете инструмента. Софтуерът Xpertise ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера Xpertise на работния плот на Windows®.
2. Влезте в компютъра, след което влезте в софтуера GeneXpert Xpertise, като използвате вашето потребителско име и парола.
3. В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете **Поръчки(Orders)** и в работното пространство **Поръчки(Orders)**, натиснете **Поръчка на Тест(Order Test)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Идентификатор на Пациента (Patient ID)**.
4. Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въведете идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.
5. Въведете всяка допълнителна информация, изисквана от вашата институция, и щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - ID на проба (Order Test - Sample ID)**.
6. Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въведете ID на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.

7. Щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ** (CONTINUE).
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - анализ** (Order Test - Assay).
8. Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Серийн номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка

Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid.

След сканиране на касетата се показва работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Информация за Теста (Test Information)**.

9. Проверете дали информацията е правилна и натиснете **Предавам (Submit)**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
10. Поставете касетата върху конвейерната лента.
Касетата се зарежда автоматично, тестът се провежда и използваната касета се поставя в контейнера за отпадъци.

11.2.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете на иконата **РЕЗУЛТАТИ (RESULTS)**. Менюто на Резултати се показва.
2. В менюто за Резултати изберете бутона **ВИЖТЕ РЕЗУЛТАТИТЕ (VIEW RESULTS)**. Дисплея на работното пространство **Виждете Резултатите (View Results)** показва резултатите от теста.
3. Натиснете бутона **ОТЧЕТ (REPORT)**, за да видите и/или генерирате PDF файл с отчета.

12 Качествен контрол

Всеки тест включва контрола за проверка на сондите (PCC) и контрола за адекватност на пробата (SAC).

- **Контрола за проверка на сондите (PCC):** Преди началото на PCR реакцията, инструментът GeneXpert измерва флуоресцентния сигнал от сондите, за да се проследи рехидратацията на микросферите, напълването на реакционната епруветка, целостта на сондите и стабилността на багрилото. PCC се счита за успешна, ако отговаря на валидираните критерии за приемливост.
- **Контрола за адекватност на пробата (SAC):** Реагентите за SAC проследяват наличието на единично копие на човешки ген в едно копие на клетка и следят дали пробата съдържа човешка ДНК.
- **Външни контроли:** Могат да се използват външни контроли в съответствие с изискванията на местните, държавните и федералните акредитиращи организации, както е приложимо.

13 Интерпретация на резултатите

Резултатите се интерпретират автоматично от инструменталната система GeneXpert от измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за изчисление и се показват в раздел Резултати от тест (Test Result) в прозореца Преглед на резултатите (View Results). Тестът Xpert HPV v2 предоставя резултати за цели на HPV съгласно резултатите и интерпретациите, показани в Таблица 1.

Забележка

След като тестът стартира, ще се съберат само резултатите за избрания ADF.

Таблица 1. Резултати от Xpert HPV v2 и интерпретации

ADF	Резултат	Интерпретация
Xpert HPV v2 HR	HR HPV ПОЛ.	<p>ДНК на високо рисковия HPV е открита като положителна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на високо рисковия HPV има Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. SAC: Неприложимо. SAC се игнорира, защото таргетната амплификация на HPV може се конкурира с тази контрола. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
	HR HPV ОТР. (HR HPV NEG)	<p>ДНК на високо рисковия HPV е под нивото на откриване.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на високо рисковия HPV има Ct извън рамките на валидния диапазон и/или крайна точка на флуоресценция под праговата настройка. SAC: УСПЕШЕН (PASS); PCR амплификацията на таргетната SAC дава Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 ПОЛ. (HPV 16 POS)	<p>ДНК на HPV 16 е открита като положителна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на HPV 16 има Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. SAC: Неприложимо. SAC се игнорира, защото таргетната амплификация на HPV може се конкурира с тази контрола. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
	HPV 18_45 ПОЛ. (HPV 18_45 POS)	<p>ДНК на HPV 18_45 е открита като положителна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на HPV 18/45 има Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. SAC: Неприложимо. SAC се игнорира, защото таргетната амплификация на HPV може се конкурира с тази контрола. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 ОТР. (HPV 16 NEG)	<p>ДНК на HPV 16 е под нивото на откриване.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на HPV 16 има Ct извън рамките на валидния диапазон и/или крайна точка на флуоресценция под праговата настройка. SAC: УСПЕШЕН (PASS); PCR амплификацията на таргетната SAC дава Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
	HPV 18_45 ОТР. (HPV 18_45 NEG)	<p>ДНК на HPV 18-45 е под нивото на откриване.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на HPV 18/45 има Ct извън рамките на валидния диапазон и/или крайна точка на флуоресценция под праговата настройка. SAC: УСПЕШЕН (PASS); PCR амплификацията на таргетната SAC дава Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.

ADF	Резултат	Интерпретация
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ДРУГ HR HPV ПОЛ. (OTHER HR HPV POS)	<p>ДНК на други високорискови HPV е открита като положителна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на друг високо рисков HPV има Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. SAC: Неприложимо. SAC се игнорира, защото таргетната амплификация на друг високо рисков HPV може да се конкурира с тази контрола. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
	ДРУГ HR HPV ОТР. (OTHER HR HPV NEG)	<p>ДНК на друг високо рисков HPV е под нивото на откриване.</p> <ul style="list-style-type: none"> Таргетната ДНК на друг високо рисков HPV има Ct извън рамките на валидния диапазон и/или крайна точка на флуоресценция под праговата настройка. SAC: УСПЕШЕН (PASS); PCR амплификацията на таргетната SAC дава Ct в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция над праговата настройка. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
Отнася се за всички ADF	НЕВАЛИДЕН (INVALID)	<p>Не може да се определи присъствие или отсъствие на таргетна ДНК на HPV. Повторете теста съгласно инструкциите в Процедура за повторен тест.</p> <ul style="list-style-type: none"> SAC: НЕУСПЕШЕН (FAIL); Ct на SAC не е в рамките на валидния диапазон и крайна точка на флуоресценция под праговата настройка. PCC: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
	ГРЕШКА (ERROR)	<p>Не може да се определи присъствие или отсъствие на таргетна ДНК на HPV. Повторете теста съгласно инструкциите в Процедура за повторен тест.</p> <ul style="list-style-type: none"> SAC: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) PCC: НЕУСПЕШЕН (FAIL); всички или един от резултатите за проверка на сондите са неуспешни. <p>* Ако проверката на сондите е преминала успешно, грешката се дължи на границата на максималното налягане, надвишаваща приемливия диапазон или на повреда на компонент на системата.</p>
	БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	<p>Не може да се определи присъствие или отсъствие на таргетна ДНК на HPV. Повторете теста съгласно инструкциите в Процедура за повторен тест. БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал, или е спряло електрозахранването.</p> <ul style="list-style-type: none"> HPV: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) SAC: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) PCC: Неприложимо (NA).

14 Повторни тестове

14.1 Причини за повтаряне на теста

Ако се получат някои от долните резултати за теста, повторете теста съгласно указанията в „Процедура за повторен тест“.

- **НЕВАЛИДЕН (INVALID)** резултат посочва една или повече от следните причини:

- SAC Cts не са в рамките на валидния обхват.
- Пробата не е обработена правилно, PCR е инхибирана или пробата е неподходяща.
- Резултат **ГРЕШКА (ERROR)** показва, че тестът е прекъснат. Възможните причини включват: неправилно напълване на реакционната епруветка, откриване на проблем с целостта на сондите в реагента, надвишаване на максималните граници за налягането или откриване на грешка при позиционирането на клапата.
- **БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал, или е спряло електрохранването.

14.2 Процедура за повторен тест

- Ако резултатът от теста е **INVALID (НЕВАЛИДЕН), ERROR (ГРЕШКА),** или **NO RESULT (БЕЗ РЕЗУЛТАТ),** използвайте нова касета, за да повторите теста на засегнатата проба. (Не използвайте повторно касетата)
- Извадете нова касета от комплекта.
- Вземете остатъка от пробата.
- Преминете към Раздел 10 – Процедура.
- Ако обемът на остатъчната проба е недостатъчен или повторното тестване продължава да връща **НЕВАЛИДЕН (INVALID), ГРЕШКА (ERROR) ИЛИ БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT),** вземете нова проба и повторете теста с нова касета.

15 Ограничения

- Понеже откриването на HPV зависи от присъствието на ДНК в пробата, надеждните резултати зависят от правилното вземане, боравене и съхранение на пробите.
- Тестът Xpert HPV v2 е валидиран само с цервикални спесимени, взети в разтвор PreservCyt с използване или на изделия, подобно на метличка, или с комбинация от ендоцервикална четчица/шпатула.
- Грешни резултати от теста може да се получат от неправилно взимане на спесимени, техническа грешка, грешна проба или защото броят на ДНК копия на HPV е под границата на откриване за теста.
- Тестът Xpert HPV v2 е валидиран с използване само на процедурите, дадени в тази листовка към опаковката. Модификациите на тези процедури могат да променят действието на теста.
- Интерференция при анализа може да се наблюдава в присъствието на: цяла кръв ($\geq 0,25\%$ v/v), мононуклеарни клетки от периферна кръв (PBMС) ($\geq 1 \times 10^6$ клетки/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ клетки/ml), крем против сърбеж Vagisil ($\geq 0,25\%$ w/v) или овлажняващ гел Vagi Gard ($\geq 0,5\%$ w/v).
- Присъствието на плътни вагинални кремове ($> 0,25\%$ w/v) в пробата може да доведе до прекъсвания вследствие на налягане.
- Ефектите от други потенциални променливи, като вагинален секрет, използване на тампони, промивки и променливи при взимането на спесимени, не са определени.
- Тестът Xpert HPV v2 дава качествени резултати. Не може да се направи връзка между големината на Ct стойността и броя на клетките в инфектираната проба.
- Функционирането на теста Xpert HPV v2 не е оценявано при пациенти на възраст под 18 години.
- Функционирането на теста Xpert HPV v2 не е оценявано при жени с анамнеза за хистеректомия.
- Тестът Xpert HPV v2 не е валидиран за използване със спесимени от вагинални натривки, взети от лекар или пациент.
- Тестът Xpert HPV v2 не е оценяван с пациенти, които в момента са лекувани с антимикробни агенти за инфекции като хламидия или гонорея.
- Както при много диагностични тестове, резултатите от теста Xpert HPV v2 трябва да се интерпретират във връзка с други лабораторни и клинични данни, налични за лекаря.
- Функционирането на теста Xpert HPV v2 не е оценявано при лица, ваксинирани срещу HPV.
- Тестът Xpert HPV v2 не е оценяван при случаи на подозирано сексуално насилие.
- Честотата на инфекцията с HPV в популацията може да повлияе действието.
- Проби, съдържащи по-малко от 1 ml разтвор PreservCyt, се считат за неподходящи за теста Xpert HPV v2.
- Функционирането на теста Xpert HPV v2 не е оценявано при цервикални спесимени, повторно обработени за цитологичен преглед с използване на процесори, различни от процесора ThinPrep 2000.
- Отрицателен резултат от теста Xpert HPV v2 не изключва възможността от цитологични аномалии или от бъдещи или подлежащи CIN2, CIN3 или карцином.
- Тестът Xpert HPV v2 открива E6/E7 вирусна ДНК на високорисков HPV от типове 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Този тест не открива E6/E7 ДНК на HPV от типове с нисък риск (напр. 6, 11, 42, 43, 44),

защото в контекста на скрининга за цервикален карцином няма клинична полза да се оценява присъствието на типове HPV с нисък риск.

- Откриването на ДНК на високо рисков HPV DNA зависи от броя на копията в спесимена и може да се повлияе от методите на взимане на спесимени, пациентски фактори, стадий на инфекцията и наличие на интерфериращи фактори.
- Използването на този продукт трябва да се ограничи до персонал, обучен в употребата на теста Xpert HPV v2.
- При този тест може да се получат фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати.
- Мутации или полиморфизми в праймера или зоните на свързване на сондата може да се отразят на откриването на таргетните типове HPV, което да доведе до фалшиво отрицателен резултат.

16 Клинично действие

Клиничните работни характеристики на теста Xpert HPV v2 са оценени в едно-двуетапно, многоцентрово [седем центъра в САЩ], проспективно проучване, което е включвало жени на всякакви възрасти, насочени за колпоскопска оценка. Насочването се основава на един или повече предшествващи резултати от Pap тест с отклонения, Pap тест с отклонение в комбинация с положителен висок риск от HPV или друго клинично съмнение за рак на маточната шийка. От всеки участник в момента на колпоскопията са взети по два спесимена ThinPrep (Спесимен А и Спесимен В), за да се позволи цитологичен преглед и сравнително тестване с теста Xpert HPV v2 и два одобрени от FDA теста за висок риск за HPV. Анализите с тези сравнителни методи са извършени според съответните листовки US-IVD. Спесимен А е обработен за цитологичен преглед, последван от анализ с теста Xpert HPV v2. Спесимен В е запазен за анализ за HPV със сравнителните тестове за HPV и с теста Xpert HPV v2. И двата спесимена са взети с помощта на комбинация от ендоцервикална четка/шпатула според листовката на ThinPrep. От всеки участник са взети минимум две цервикални пункционни биопсии, както и ECC за оценки на незадоволителни колпоскопии, при които е имало лоша визуализация на сквамоцилиндричната граница. Патологичен преглед на спесимените от биопсията и от ендоцервикалния кюретаж (ECC) първо е извършван локално за стандартни грижи/лечение на пациента и след това - ретроспективно, по заслепен начин, от панел от трима експерти патолози, за да се определи консенсусен окончателен статус на цервикалното заболяване. Етап I на набирането на пациенти е включвал 144 участници (възрастов диапазон: 20–70 години) с 31 случая \geq CIN2. Данните от Етап I са използвани за оценка на набор от клинични прагове за теста спрямо крайните точки за \geq CIN2 и \geq CIN3 заболяване с използване на подход с работна характеристика на получателя (Receiver Operating Characteristic, ROC). Етап II на набирането на пациенти е включвал 564 участници (възрастов диапазон: 18–75 години) със 111 случая \geq CIN2. Данните от Етап II са използвани за по-fino задаване на клиничните прагове спрямо крайните точки за \geq CIN2 и \geq CIN3 заболяване с използване на подход ROC. Ретроспективно е извършен анализ на хомогенността, за да се потвърди възможността за групиране на резултатите от Етап I и Етап II; резултатите могат да се групират между множество популации и параметри на спесимени.

Клиничната чувствителност и специфичност на теста Xpert HPV v2, сравнителният метод 1 и сравнителният метод 2 в набора данни от Етап II спрямо статус на заболяването \geq CIN2 са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2. Клинични работни характеристики спрямо статус на заболяването \geq CIN2^a

	Тест Xpert HPV v2 (Спесимен А) ^b	Тест Xpert HPV v2 (Спесимен В) ^c	Сравнителен метод 1 ^d	Сравнителен метод 2 ^e
Чувствителност	(99/109) 90,8% (83,8 – 95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9 – 95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3 – 96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7 – 92,2%)
Специфичност	(182/429) 42,4% (37,7 – 47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8 – 48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8 – 44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3 – 51,7%)
Положителна предвидена стойност	(99/346) 28,6% (23,8 – 33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8 – 33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8 – 32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9 – 33,8%)

	Тест Хpert HPV v2 (Спесимен А) ^b	Тест Хpert HPV v2 (Спесимен В) ^c	Сравнителен метод 1 ^d	Сравнителен метод 2 ^e
Отрицателна предвидена стойност	(182/192) 94,8% (90,6 – 97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2 – 97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7 – 98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3 – 96,3%)

- a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.
b n = 538. Девет спесимена QNS за тестване с Хpert; 17 спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване.
c n = 556. Осем спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване.
d n = 564.
e n = 562. Два спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване.

Клиничната чувствителност и специфичност на теста Хpert HPV v2, сравнителният метод 1 и сравнителният метод 2 в набора данни от Етап II спрямо статус на заболяването \geq CIN3 са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Клинични работни характеристики спрямо статус на заболяването \geq CIN3^a

	Тест Хpert HPV v2 (Спесимен А) ^b	Тест Хpert HPV v2 (Спесимен В) ^c	Сравнителен метод 1 ^d	Сравнителен метод 2 ^e
Чувствителност	(68/72) 94,4% (86,4 – 98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6 – 98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6 – 99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5 – 93,3%)
Специфичност	(187/465) 40,2% (35,7 – 44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6 – 45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9 – 41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9 – 48,9%)
Положителна предвидена стойност	(68/346) 19,7% (15,6 – 24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6 – 24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0 – 23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0 – 23,7%)
Отрицателна предвидена стойност	(187/191) 97,9% (94,7 – 99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0 – 99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3 – 99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0 – 97,9%)

- a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.
b n = 537. Девет спесимена QNS за тестване с Хpert; 17 спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване; за един спесимен не е достигнат консенсус за статус CIN2 срещу CIN3.
c n = 555. Осем спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване; за един спесимен не е достигнат консенсус за статус CIN2 срещу CIN3.
d n = 563. За един спесимен не е достигнат консенсус за статус CIN2 срещу CIN3.
e n = 561. Два спесимена са неопределени при първоначално и повторно тестване; за един спесимен не е достигнат консенсус за статус CIN2 срещу CIN3.

Оценка на аналитичното съответствие в набора данни от Етап II демонстрира общо съответствие между теста Хpert HPV v2 и него самия (Спесимен А спрямо Спесимен В; n = 533 чифтни сравнения) от 94,6% (95% ДИ 92,3 – 96,3; Карра статистика 0,88). Общото съответствие между теста Хpert HPV v2 (Спесимен В) и сравнителния метод 1 (n = 556 чифтни сравнения) е 92,4% (95% ДИ 89,9 – 94,5; Карра статистика 0,83). Общото съответствие между теста Хpert HPV v2 (Спесимен В) и сравнителния метод 2 (n = 554 чифтни сравнения) е 87,4% (95% ДИ 84,3 – 90,0; Карра статистика 0,73).

Клиничните работни характеристики на теста Хpert HPV v2 за спесимени А и В от Pap тест, сортирани по възрастова група на участник, са определени за статус на заболяването \geq CIN2 и \geq CIN3. Клиничните работни характеристики спрямо заболяване \geq CIN2 са представени в Таблица 4, а клиничните работни характеристики спрямо заболяване \geq CIN3 са представени в Таблица 5.

Таблица 4. Работни характеристики на теста Хpert HPV v2 спрямо \geq CIN2 заболяване, по възрастова група

Възрастова група	Pap A		Pap B	
	Чувствителност (95% ДИ)	Специфичност (95% ДИ)	Чувствителност (95% ДИ)	Специфичност (95% ДИ)
20–29	95,7% (85,5 – 99,5)	25,8% (19,1 – 33,4)	95,7% (85,5 – 99,5)	32,1% (24,9 – 39,9)
30–39	91,7% (77,5 – 98,2)	46,4% (38,3 – 54,6)	94,6% (81,8 – 99,3)	44,3% (36,4 – 52,4)
40–49	88,9% (65,3 – 98,6)	44,8% (32,6 – 57,4)	88,9% (65,3 – 98,6)	45,8% (34,0 – 58,0)
50–59	71,4% (29,0 – 96,3)	62,8% (46,7 – 77,0)	71,4% (29,0 – 96,3)	64,4% (48,8 – 78,1)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

Таблица 5. Работни характеристики на теста Хpert HPV v2 спрямо \geq CIN3 заболяване, по възрастова група

Възрастова група	Pap A		Pap B	
	Чувствителност (95% ДИ)	Специфичност (95% ДИ)	Чувствителност (95% ДИ)	Специфичност (95% ДИ)
20–29	96,7% (82,8 – 99,9)	23,8% (17,7 – 30,9)	100% (88,4 – 100)	30,1% (23,4 – 37,5)
30–39	90,9% (70,8 – 98,9)	43,1% (35,5 – 51,0)	91,3% (72,0 – 98,9)	40,7% (33,3 – 48,4)
40–49	92,9% (66,1 – 99,8)	43,7% (31,9 – 56,0)	92,9% (66,1 – 99,8)	44,7% (33,3 – 56,6)
50–59	100% (39,8 – 100)	62,2% (46,5 – 76,2)	100% (39,8 – 100)	63,8% (48,5 – 77,3)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

Проведено е второ клинично проучване за оценка на работните характеристики на теста Хpert HPV v2 в популации, които по-тясно наподобяват популациите по предназначение, обслужвани от организирани скринингови програми за рак на маточната шийка. Това проучване е многоцентрово проучване за сравнение на методи, използвало остатъчни спесимени, взети в PreservCyt, получени от жени на възраст 20–60 години, участващи в организирани скринингови програми за рак на маточната шийка в Обединеното кралство. С малки изключения всички спесимени в това проучване са взети с изделе, подобно на метла според листовката на ThinPrep. В това проучване са включени същите два сравнителни метода, като сравнителен метод 1 е първичен сравнителен метод, а сравнителен метод 2 - вторичен сравнителен метод. Размерите на извадката за проучването са изчислени за две възрастови групи (жени на възраст 20–29 и жени на възраст 30–60), които биха позволили оценка на съответствие (с 95% ДИ) и изчисление на Карра статистика (с 95% ДИ) спрямо всеки сравнителен метод.

В това проучване остатъчните спесимени с резултати от цитологична оценка са на три аликвоти за оценяване с теста Xpert HPV v2 и сравнителни методи 1 и 2. Последователността на вземане на аликвота за анализ с теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 1 е рандомизирана така, че ~50% от първите аликвоти са използвани за анализ с Xpert HPV v2 и 50% от първите аликвоти са използвани за сравнителен метод 1. Третият аликвот винаги е запазен за анализ със сравнителен метод 2. Независимо от последователността на аликвотите, флаконът - източник на спесимена, е бил размесван преди вземането на всеки аликвот, за да се гарантира хомогенност на спесимена. Анализът на сравнителните методи е извършен според съответните листовки CE-IVD, които процедурно са идентични с листовките US-IVD; анализът на резултатите използва праговите параметри от листовките US-IVD.

Анализ на данните от проучването демонстрира съществено съответствие между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 1. Това съответствие не зависи от категорията възраст на участника (възрасти 20–29 и 30–60) и цитологичен статус [нормален (NILM, отрицателен за интраепителна лезия или злокачественост) и по-лош от нормалния (по-лош от NILM)]. Обобщение на съответствието между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 1 е показано в Таблица 6.

Таблица 6. Съответствие между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 1

Сравнение на съответствие	n	Положително процентно съответствие	Отрицателно процентно съответствие	Общо процентно съответствие	Карра статистика
Общо^a	3.418	90,43% (87,89 – 92,56%)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
Възрасти 20–29	833	92,97% (89,4 – 95,42%)	94,9% (92,6 – 96,7%)	94,1% (92,2 – 95%)	0,88 (0,84 – 0,91)
Възрасти 30–60	2.585	87,8% (83,7 – 91,2%)	97,6% (96,9 – 98,2%)	96,4% (95,6 – 97,1%)	0,84 (0,81 – 0,87)
Цитология - нормална	2.975	85,1% (81,0 – 88,6%)	97,14% (96,6 – 98,0%)	95,8% (95,1 – 96,6%)	0,81 (0,78 – 0,854)
Цитология > Нормална	443	96,7% (93,9 - 98,4)	91% (84,9 – 95,0%)	94,8% (92,3 – 96,7%)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.

Анализ на данните от проучването демонстрира добро съответствие между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 2. Това съответствие не зависи от категорията възраст на участника (възрасти 20–29 и 30–60) и цитологичен статус [нормален (NILM) и по-лош от нормалния (по-лош от NILM)]. Обобщение на съответствието между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 2 е показано в Таблица 7.

Таблица 7. Съответствие между теста Xpert HPV v2 и сравнителен метод 2

Сравнение на съответствие	n	Положително процентно съответствие	Отрицателно процентно съответствие	Общо процентно съответствие	Карра статистика
Общо^a	3.418	84,5% (81,8 – 87,34%)	96,5% (95,7 – 97,2%)	94,1% (93,0 – 94,7%)	0,82 (0,79 – 0,84)
Възрасти 20–29	833	94,2% (91,1 – 96,5%)	93,3% (90,7 – 95,3%)	93,6% (91,8 – 95,2%)	0,87 (0,83 – 0,90)
Възрасти 30–60	2.858	76% (71,2 – 80,3%)	97,2% (96,5 – 97,9%)	94,2% (93,3 – 95,1%)	0,75 (0,71 – 0,79)
Цитология - нормална	2.975	77,9% (73,3 – 82,2%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,1%)	0,74 (0,70 – 0,78)

Сравнение на съответствие	n	Положително процентно съответствие	Отрицателно процентно съответствие	Общо процентно съответствие	Карра статистика
Цитология > нормална	443	92,5% (89,0 – 95,1%)	93,6% (87,8 – 97,2%)	92,8% (90,0 – 95,0%)	0,83 (0,77 – 0,89)

^a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.

Като допълнителна мярка за аналитично съответствие в това проучване е оценявано нивото на положителност за HPV по цитологичен статус. В сходни по размер извадки от спесимени, оценени с всеки метод, нивата на положителност за HPV, отчетени от трите метода за HPV, са сходни и в принципно съответствие с нивата на положителност за HPV, отчетени в други популации с ниска честота на заболяване (напр. проучването ALTS). Обобщение на нивата на положителност за HPV, измерени от всеки метод според цитологичния статус, е показано в Таблица 8.

Таблица 8. Положителност за HPV по метод и цитологичен статус

Категория (Обединено кралство/САЩ)	Анализ Хpert HPV v2			Сравнителен метод 1			Сравнителен метод 2		
	Общо	Пол.	% Пол. (95% ДИ)	Общо	Пол.	% Пол. (95% ДИ)	Общо	Пол.	% Пол. (95% ДИ)
Нормални / NILM	2.975	374	12,6 (11,4-13,8)	2.975	362	12,2 (11,0-13,4)	2.975	367	12,3 (11,2-13,6)
Гранични / ASC-US	215	113	52,6 (45,7-59,4)	215	108	50,2 (43,4-57,1)	215	120	55,8 (48,9-62,6)
Нискостепенна дискарриоза (лека) / LSIL ^a	149	116	77,9 (70,3-84,2)	149	120	80,5 (73,3-86,6)	149	126	84,6 (77,7-90,0)
Високостепенна дискарриоза	28	28	100,0 (87,7-100)	28	27	96,4% (81,7-99,9)	28	28	100,0 (87,7-100)
Високостепенна дискарриоза (тежка) / HSIL ^b	35	35	100,0 (90,0-100)	35	34	97,1 (85,1-99,9)	35	35	100,0 (90,0-100)
Друго	16	10	62,5 (35,4-84,8)	16	10	62,5 (35,4-84,8)	16	9	56,3 (29,9-80,2)
Общо	3.418	676	19,9 (18,5-21,2)	3.418	661	19,3 (18,0-20,7)	3.418	685	20,0 (18,7-21,4)

^a Нискостепенна сквамозна интраепителна лезия.

^b Високостепенна сквамозна интраепителна лезия.

Поднабор [249/3538 (7,8%)] от спесимени, включени в това проучване, е третиран предварително с ледена оцетна киселина (GAA) преди оценка на HPV с теста Хpert HPV v2 и сравнителните методи. Един център е използвал преработена версия на търговски налична методология [71/1169 (6,1%)] CytoLyt, Hologic, Crawley, Обединеното кралство, ЕС), докато другите два центъра са използвали процедури, разработени от лабораторията на базата на метода Espositis [съответно 153/1170 (13,1%) и 25/1198 (2,1%)].¹¹⁻¹³ Тестът Хpert HPV v2 демонстрира добро съответствие със сравнителните методи независимо от статуса по отношение на предварително третиране с GAA. Вж. Таблица 9 и Таблица 10.

Таблица 9. Съответствие между теста Хpert HPV v2 и сравнителен метод 1 при предварително третиране с GAA спесимени^a

Сравнение на съответствие	n	Положително процентно съответствие	Отрицателно процентно съответствие	Общо процентно съответствие	Карра статистика
Предварително третиране с GAA	245	94,3% (86,0-98,4)	96,6% (92,7 – 98,7%)	95,9% (92,6 – 98,0%)	0,90 (0,84 – 0,96)
Нетретиране	3.173	89,8% (87,1 – 92,2%)	97,2% (96,5 – 97,8%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,86 (0,84 – 0,89)

^a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.

Таблица 10. Съответствие между теста Хpert HPV v2 и сравнителен метод 2 при предварително третиране с GAA спесимени^a

Сравнение на съответствие	n	Положително процентно съответствие	Отрицателно процентно съответствие	Общо процентно съответствие	Карра статистика
Предварително третиране с GAA	245	87,3% (72,9 – 94,0%)	94,3% (89,7 – 97,2%)	92,2% (88,2 – 95,3%)	0,81 (0,73 – 0,89)
Нетретиране	3.173	84,4% (81,2 – 87,0%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,0%)	0,82 (0,79 – 0,84)

^a Точковите оценки са както е посочено. Доверителните интервали са Fisher-точен 95% ДИ.

17 Аналитични характеристики

17.1 Граница на откриване

Аналитичната чувствителност или границата на откриване (LoD) на теста Хpert HPV v2 е оценена чрез:

1. Положителни за HPV клетъчни линии: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) и HPV 68 (ME180) в разтвор PreservCyt, съдържащ фон от HPV отрицателна клетъчна линия (C33A) и
2. ДНК плаزمиди на 14-те таргетни високо рискови тъпа HPV на фон на човешка женска геномна ДНК.

Положителни за HPV клетъчни линии

LoD за HPV 16, HPV 18, HPV 45 и HPV 68 е оценена чрез пускане на по 20 репликата при минимум шест концентрации за всяка от клетъчните линии с използване на една партида комплекти на теста Хpert HPV v2. LoD са оценени с анализ probit. Заявените LoD са проверени чрез анализ на най-малко 20 репликата, разредени до оценените концентрации за LoD с използване на три партиди комплекти на теста Хpert HPV v2. Заявената LoD се дефинира като концентрацията, при която 95% от най-малко 20 репликата на партида реагенти са положителни (Таблица 11).

ДНК плазмиди на HPV

LoD за 14 ДНК плазмиди на високорискови HPV е потвърдена с минимум 60 репликата между два оператора и три партиди. Тестовите са пускани в различни дни. Нивото (в копия на PCR реакция), при което общата честота на истински положителни резултати е статистически по-голяма от 95%, комбинирано за три партиди реагенти, е определено за всеки от ДНК плазмидите на HPV (Таблица 12).

Таблица 11. Граница на откриване: Положителни за HPV клетъчни линии

Тип HPV	LoD установена чрез Probit (клетки/ml)	95% ДИ	99,9% ДИ	Потв. ниво (клетки/ml)	Партида реагент	Пол. от 20 репл.	Средна Ct (Таргет)	Ct станд. откл. (Таргет)	Общ. ср. Ct (Таргет)	Общ. Ct станд. откл. (Таргет)	% Пол.	Общ % пол.
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Партида 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Партида 2	19	35,0	1,4			95	
					Партида 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Партида 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Партида 2	19	35,3	0,9			95	
					Партида 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Партида 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Партида 2	20	37,0	1,2			100	
					Партида 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Партида 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Партида 2	19	35,9	0,7			95	
					Партида 3	20	36,2	0,5			100	

Таблица 12. Граница на откриване: ДНК плаزمиди на HPV

Цел	Тествано ниво на копия	Брой проби	FN	% Пол.	Долен 1-странен 95% ДИ	Ct Grand Avg.	Ct Stdev
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529

Цел	Тествано ниво на копия	Брой проби	FN	% Пол.	Долен 1-странен 95% ДИ	Ct Grand Avg.	Ct Stdev
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Прецизност и възпроизводимост на анализа

Прецизността и възпроизводимостта на теста Xpert HPV v2 е оценена в 12-дневно, многоцентрово проучване, в което двама оператори във всеки от три центъра са тествали заслепено два пъти дневно панел за прецизност от 16 елемента. Този панел се състои от имитиращи проби (културирани клетки, съдържащи различни типове HPV на фона на не-HPV-съдържащи културирани клетки) и сборни клинични спесимени в PreservCyt. Всеки център е използвал различна конфигурация на система GeneXpert (един център е използвал само GX IVs, един център е използвал GX XVI, и един център е използвал Infinity 80). За всеки четиридневен период на тестване в проучването са използвани три партии на теста Xpert HPV v2. В края на проучването всеки елемент на панела за прецизност е бил оценен 144 пъти. Данните са обобщени по канал за анализ, представени като 16 за канала HPV 16, 18/45 за канала HPV 18 и HPV 45, 31 за канала HPV 31 и други типове, 51 за канала HPV 51 и HPV 59, и 39 за канала HPV 39 и други типове. Вж. Таблица 13 и Таблица 14.

Таблица 13. Точност и възпроизводимост на Xpert HPV v2: Описание на панела и положително съответствие^{a, b}

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Имитиращ спесимен (HPV 16 силно отр.)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Имитиращ спесимен (HPV 16 слабо пол.)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Имитиращ спесимен (HPV 16 умер. пол.)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Имитиращ спесимен (HPV 18 силно отр.)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Имитиращ спесимен (HPV 18 слабо пол.)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
Имитиращ спесимен (HPV 18 умер. пол.)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Имитиращ спесимен (HPV 68 силно отр.)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	93,5% (130/139)
Имитиращ спесимен (HPV 68 слабо пол.)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Имитиращ спесимен (HPV 68 умер. пол.)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Имитиращ спесимен (HPV 16/45/68 слабо пол.)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Имитиращ спесимен (отрицателен)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Сборен клиничен спесимен (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Сборен клиничен спесимен (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Сборен клиничен спесимен (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Сборен клиничен спесимен (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ	Център 1		Център 2		Център 3		Общо съответствие
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Сборен клиничен спесимен (отрицателен)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

- a Съответствието за отрицателни и силно отрицателни спесимени се показва като % отрицателни; съответствието за слабо и умерено положителни спесимени се показва като % положителни.
- b Проучването включва общо 34 неопределени спесимена: HPV 16 силно отр.(2); HPV 16 слабо пол.(2); HPV 18 умер. пол.(3); HPV 18 силно отр.(3); HPV 18 умер. пол.(3); HPV 68 силно отр.(5); HPV 68 слабо пол.(3); HPV 68 умер. пол.(2); HPV 16, 45, 68(2); СР-отрицателни(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); РС-отрицателни(2).

Таблица 14. Възпроизводимост на Xpert HPV v2: Вариационност на Ct за елементите на панела^a

Спесимен (Таргет и относителна концентрация)	Канал на анализ (специфичен анализ)	n ^b	Среден Ct	Между Центрове		Между Оператори		Между Партиди		Между дните		В рамките на Анализ		Общо	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Имитиращ спесимен (HPV 16 силно отр.)	16 (16)	12	38,4	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо
Имитиращ спесимен (HPV 16 слабо пол.)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Имитиращ спесимен (HPV 16 умер. пол.)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Имитиращ спесимен (HPV 18 силно отр.)	18/45 (18)	22	39,2	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо
Имитиращ спесимен (HPV 18 слабо пол.)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Имитиращ спесимен (HPV 18 умер. пол.)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Имитиращ спесимен (HPV 68 силно отр.)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Имитиращ спесимен (HPV 68 слабо пол.)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Имитиращ спесимен (HPV 68 умер. пол.)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Имитиращ спесимен (HPV 16/45/68 слабо пол.)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Имитиращ спесимен (отрицателен)	Отрицателен (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Сборен клиничен спесимен (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Сборен клиничен спесимен (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Сборен клиничен спесимен (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо
Сборен клиничен спесимен (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Сборен клиничен спесимен (отрицателен)	Отрицателен (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA показва недостатъчно непрекъснати данни за извършване на ANOVA анализ.

^b Различни от нула резултати за Ct стойности от 144.

19 Аналитична специфичност

С теста Хpert HPV v2 е тестван панел от 47 организма, включително бактерии, гъбички и вируси, откривани обичайно в женските пикочно-полови пътища, както и 12 тясно свързани типа човешки папиломавирус. Всички организми са поставени в отрицателни за HPV клетки (С33А) в разтвор PreservCyt и в отрицателни за HPV клетки с поставени положителни за HPV 16 клетки (SiHa) в три пъти по-високо ниво от границата на откриване. Организмите и тестовите концентрации са изброени в Таблица 15. Аналитичната специфичност е 100% и никога от организмите не е повлиял на откриването на HPV 16.

Таблица 15. Панел за аналитична специфичност

Организъм	Тествана концентрация	Организъм	Тествана концентрация
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ клетки/ml	Аденовирус	1 x 10 ⁶ TCID50/ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ клетки/ml	Цитомегаловирус (CMV)	1 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ ЕВ ^a /ml	Вирус на Епщайн-Бар (EBV)	1 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Вирус на Хепатит В (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	Вирус на Хепатит С (HCV)	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Човешки имунодефицитен вирус 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ копия/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8.7 x 10 ⁷ CFU/ml	Човешки папилома вирус (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ копия/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a Елементарни телца

20 Потенциално интерфериращи вещества

Потенциално интерфериращи ендогенни и екзогенни вещества, които може да са налични в цервикални спесимени, са оценени спрямо работните характеристики на теста Хpert HPV v2. Веществата са индивидуално разредени в отрицателни за HPV клетки с поставени положителни за HPV 16 клетки (SiHa) три пъти над границата на откриване. Веществата и тестовите концентрации са изброени в Таблица 16. Интерференция е наблюдавана с цяла кръв (0,25% v/v) в пробата за теста, но не с което и да било от другите ендогенни вещества при дадените тестови концентрации. Интерференция не е наблюдавана с което и да било от екзогенните вещества при дадените тестови концентрации, с изключение на противосърбежния крем Vagisil (0,25% w/v) и овлажняващия гел Vagi Gard (0,5% w/v). Плътни кремове могат да доведат до прекъсвания вследствие на налягане при концентрации над 0,25% w/v в пробата за теста.

Таблица 16. Потенциално интерфериращи вещества

Вещество	Концентрация
Цяла кръв	0,25% v/v
Слуз	0,15% v/v
Левкоцити (PBMC)	1 x 10 ⁵ клетки/ml
Противосърбежен крем Vagisil	0,25% w/v
Вагинален крем Clotrimazole	0,25% w/v
Крем за хемороиди Preparation H	0,25% w/v
Миконазол 3	0,25% w/v
Монистат 1	0,25% w/v
Крем за херпес Zovirax	0,25% w/v
Овлажнител Vagisil	10% w/v
Овлажняващ гел Vagi-Gard	0,5% w/v
Личен лубрикант KY Jelly	10% w/v
Душ Yeast Gard	10% v/v
Вагинална контрацептивна пяна Delfen	10% w/v
Медицински душ с повидон-йод VH Essentials	10% v/v
Женски дезодориращи супозитории Norforms	10% w/v

21 Прехвърлено замърсяване

Проведено е проучване, за да се демонстрира, че автономните касети за еднократна употреба GeneХpert предотвратяват прехвърлено замърсяване в цикъл с отрицателни проби след много силно положителни проби в същия модул GeneХpert. Проучването се състои в обработване на отрицателна проба в същия модул GeneХpert непосредствено след много силно положителна за HPV 16 проба (с достатъчно висока концентрация, за да надвиши 95% от резултатите от спесимени от болни пациенти в популацията по предназначение). Тази схема на тестване е повторена 20 пъти в два модула GeneХpert до общо 42 цикъла, давайки като резултат 20 положителни и 22 отрицателни проби. Всички 20 положителни проби са отчетени правилно като положителни за HPV 16 и всичките 22 отрицателни проби са отчетени правилно като отрицателни за HPV.

22 Обобщение на безопасността и функционирането

Обобщение на безопасността и функционирането на теста Хpert HPV v2 може да се намери на уебсайта на EUDAMED: (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

23 Библиография

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Вижте последното издание.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Вижте последното издание.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

24 Местонахождение на седалищата на Cephoid и икономически оператори

Корпоративно седалище

Cephoid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cephoid.com

Европейско седалище

Cephoid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cephoidinternational.com

Законен производител



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Упълномощен представител



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

Вносител



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

25 Техническа помощ

Преди да се свържете с отдел Техническа поддръжка на Cepheid, съберете следната информация:

- Наименование на продукта
- Партиден номер
- Сериен номер на инструмента
- Съобщения за грешки (ако има)
- Версия на софтуера и, ако е приложимо, сервизен номер на компютъра

Докладвайте сериозните инциденти, свързани с теста на Cepheid и на компетентните органи на страната-член, в която е възникнал сериозният инцидент.

Техническа поддръжка за Съединените щати



Телефон: + 1 888 838 3222 Електронна поща: techsupport@cepheid.com

Техническа поддръжка за Франция

Телефон: + 33 563 825 319 Електронна поща: support@cepheideurope.com

Информация за контакт с всички отдели за техническа поддръжка на Cepheid е на разположение на нашата уебстраница: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

26 Таблица на символите

Символ	Значение
	Каталожен номер
	<i>In Vitro</i> диагностично медицинско изделие
	Да не се използва повторно
	Партиден код
	Вижте инструкциите за употреба
	Предупреждение
	Производител
	Страна на производство
	Съдържа достатъчно за <i>n</i> теста
	Контрола
	Да се използва преди
	Маркировка CE – Европейско съответствие
	Температурно ограничение
	Биологични рискове
	Упълномощен представител в Швейцария
	Вносител



27 История на ревизиите

Първоначално издание на 302-6157 Ред. А

Раздел	Описание на промяната
27	Издание на BSI, одобрено като 302-6157 Ред. 2 за изготвяне на Ред. А.