

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Upute za upotrebu



Izjave o žigovima, patentima i autorskom pravu

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.

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid[®], logotip Cepheid, GeneXpert[®] i Xpert[®] zaštitni su znakovi društva Cepheid, registriranog u SAD-u i drugim državama.

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

KUPNJOM OVOG PROIZVODA KUPCU SE DODJELJUJE NEPRENOSIVO PRAVO NA NJEGOVU UPOTREBU U SKLADU S OVIM UPUTAMA ZA UPOTREBU. NIKAKVA SE DRUGA PRAVA NE DODJELJUJU IZRIČITO, IMPLICITNO ILI PREKLIZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

© 2014. – 2025. Cepheid.

Pogledajte Odjeljak 26 Povijest revizija za opis promjena.

Xpert[®] HPV

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Zaštićeni naziv

Xpert[®] HPV

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Test Xpert HPV

3 Namjena

Test Xpert HPV je kvalitativni *in vitro* test za otkrivanje regije E6/E7 virusnog DNK genoma iz visokorizičnog humanog papiloma virusa (HPV) u uzorcima pacijenata. Test provodi složenu amplifikaciju ciljnog DNK-a lančanom reakcijom polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu za 14 tipova HPV-a visokog rizika u jednoj analizi. Xpert HPV specifično identificira tipove virusa HPV 16 i HPV 18/45 u dva odvojena kanala za otkrivanje te prijavljuje 11 ostalih tipova visokog rizika (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) u skupnom rezultatu. Uzorci su ograničeni na stanice vrata maternice prikupljene u otopinu PreservCyt[®] (Hologic Corp.). Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopini PreservCyt koji su prethodno obrađeni ledenom octenom kiselinom (GAA) za liziranje suvišnih eritrocita radi citološkog pregleda također su validirani za upotrebu s testom Xpert HPV.

Indikacije za test Xpert HPV:

- Test Xpert HPV može se upotrebljavati s uzorkom Papa testa za procjenu prisutnosti ili odsutnosti tipova HPV-a visokog rizika. Ove informacije, zajedno s procjenom liječnika o pacijentovoj anamnezi, drugim faktorima rizika i profesionalnim smjernicama, mogu se koristiti za vođenje liječenja pacijenta.
- Test Xpert HPV može se koristiti s uzorkom Papa testa za procjenu prisutnosti ili odsutnosti genotipova HPV-a 16 i 18/45. Ove informacije, zajedno s procjenom liječnika o pacijentovoj anamnezi, drugim faktorima rizika i profesionalnim smjernicama, mogu se koristiti za vođenje liječenja pacijenta.

4 Sažetak i objašnjenje

Trajna infekcija HPV-om visokog rizika glavni je uzrok raka vrata maternice i prekursor cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Prisutnost HPV-a povezana je s više od 99 % slučajeva raka vrata maternice širom svijeta.¹ HPV je mali dvolančani DNK virus bez ovojnice s genomom od otprilike 8000 nukleotida. Postoji više od 150 različitih tipova HPV-a te oko 40 tipova HPV-a koji mogu zaraziti ljudsku anogenitalnu sluznicu.² No sam se podskup od otprilike 14 tipova smatra visokorizičnim za razvoj raka grlića vrata maternice i njegovih prekursornih lezija. Nedavna otkrića upućuju na to da bi se probirni testovi i protokoli za određene tipove visokorizičnog HPV-a utemeljeni na DNK-u trebali usredotočiti na tipove HPV-a 16, 18 i 45.³ Tipovi HPV-a 16, 18 i 45 na globalnoj su razini pronađeni u 75 % svih karcinoma skvamoznih stanica te je utvrđeno da su povezani s približno 80 % svih invazivnih karcinoma vrata maternice.^{4,5}

Napomena U ovoj publikaciji „HPV” ili „HR HPV” označava „HPV visokog rizika”, osim ako nije drukčije naznačeno.

5 Načelo postupka

Test Xpert HPV automatizirani je test za kvalitativno otkrivanje i diferencijaciju DNK u HPV-u. Test se provodi na sustavima instrumenta Cepheid GeneXpert.

Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju obradu uzorka, lizu stanica, pročišćavanje, amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u kliničkim uzorcima pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške GeneXpert koji primaju PCR reagense, prihvataju uzorak i provode obradu PCR-om. Budući da su ulošci autonomni, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Čitav opis sustava potražite u odgovarajućem Korisničkom priručniku za sustav *GeneXpert Dx* i/ili Korisničkom priručniku za sustav *GeneXpert Infinity*.

Test Xpert HPV uključuje reagense za otkrivanje HPV-a visokog rizika. Test Xpert HPV namijenjen je za upotrebu s uzorcima vrata maternice prikupljenima u PreservCyt pomoću proizvoda nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice. Mogu se upotrebljavati i uzorci vrata maternice prethodno obrađeni određenim metodama ledenom oćenom kiselinom. Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt potvrđeni su za upotrebu s testom Xpert HPV. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.

Kontrola prikladnosti uzorka (SAC) i kontrola provjere sonde (PCC) također su uključene u uložak. SAC reagensi otkrivaju prisutnost jedne kopije ljudskog gena i prate sadrži li uzorak odgovarajući broj ljudskih stanica za provedbu kvalitativne procjene statusa HPV-a. PCC provjerava rehidraciju reagensa, napunjenost epruvete za PCR u ulošku, cjelovitost sonde i stabilnost boje.

Kanali sadrže početnice i sonde za otkrivanje specifičnih genotipova ili skupnih rezultata kako slijedi: „SAC; Primarni” za kontrolu prikladnosti uzorka, „HPV 16; Primarni” za HPV 16, „HPV 18_45; Primarni” za skupni rezultat za HPV 18/45, „P3; Primarni” za skupni rezultat za bilo koji od tipova HPV-a 31, 33, 35, 52 ili 58, „P4: „Primarni” za skupni rezultat tipova HPV-a 51 ili 59, te „P5; Primarni” za skupni rezultat bilo kojeg od tipova HPV-a 39, 56, 66 ili 68. Za primjer legende testa proučite Slika 5.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijal

Komplet Xpert HPV (GXHPV-CE-10) sadržava dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka kontrole kvalitete i/ili uzoraka.

Komplet sadržava sljedeće:

Ulošci Xpert HPV s integriranim reakcijskim epruvetama	10
• Kuglice 1 i 2 (osušene zamrzavanjem) • Reagens pufera	1 od svake po ulošku 2,0 ml po ulošku
Prijenosne pipete (1 ml)	10
CD	1
• Datoteke definicije analize (ADF) • Upute za uvoz ADF-a u softver GeneXpert • Upute za upotrebu (letak u ambalaži)	

Napomena

Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com na kartici **SUPPORT** (Podrška).

Napomena

Stabilizator proteina goveđeg podrijetla u perlama unutar ovog proizvoda proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Američkih Država. Životinje nisu hranjene proteinima preživača ili nekih drugih životinja; životinje su podvrgnute testiranju prije i nakon smrti. Tijekom obrade nije bilo miješanja materijala s drugim životinjskim materijalima.

6.2 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte uloške i reagense testa Xpert HPV na 2 – 28 °C.
- Ne otvarajte uložak dok niste spremni provesti testiranje. Upotrijebite uloške u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca uložka.
- Nemojte upotrebljavati reagense ili uloške kojima je istekao rok valjanosti.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.

6.3 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- uzorak vrata maternice prikupljen u PreservCyt pomoću proizvoda nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/ lopatice
- GeneXpert Dx System ili GeneXpert Infinity System (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): instrument GeneXpert, računalo, čitač crtičnih kodova, korisnički priručnik.
 - GeneXpert Dx System: verzija softvera 4.3 ili novija.
 - GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48: verzija softvera Xpertise 6.1 ili novija.
- Odgovarajući korisnički priručnik za GeneXpert Instrument System
- Pisač (ako je potreban pisač, obratite se tehničkoj podršci tvrtke Cepheid kako biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.)

7 Upozorenja i mjere opreza

7.1 Općenito

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- U kliničkim uzorcima mogu biti prisutni patogeni organizmi, uključujući viruse hepatitisa i virus humane imunodeficijencije (HIV). Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške, postupajte kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Budući da često nije moguće znati koji bi biološki uzorci mogli biti zarazni, sa svim biološkim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima dostupne su od Centra za kontrolu i prevenciju bolesti i Instituta za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.^{6,7}
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni ulošci trebaju se smatrati sposobnima za prijenos uzročnika zaraznih bolesti te su potrebne standardne mjere opreza. Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa slijedite postupke svoje ustanove za upravljanje otpadom. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada koji zahtijeva specifične nacionalne ili regionalne postupke zbrinjavanja. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne daju jasne upute za pravilno odlaganje u otpad, biološki uzorci i iskorišteni ulošci u otpad se odlažu prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO).
- Preporučuje se primjena dobre laboratorijske prakse i promjena rukavica između rukovanja uzorcima bolesnika radi izbjegavanja kontaminacije uzoraka.

7.2 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

• Prikupljanje uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopini PreservCyt potvrđeni su za uporabu s testom Xpert HPV. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.

• Prijevoz uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt mogu se prevoziti na temperaturi 2 – 30 °C. Prijevoz uzoraka HPV-a mora biti u skladu s nacionalnim, saveznim, državnim i lokalnim propisima za prijevoz etioloških agensa.⁸

• Čuvanje uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt mogu se čuvati na temperaturi 2 – 30 °C do šest mjeseci nakon datuma prikupljanja.

7.3 Test/reagents

- Nemojte zamjenjivati reagente Xpert HPV drugim reagensima.
- Ne otvarajte poklopac uložka Xpert HPV dok niste spremni dodati uzorak tijekom testiranja.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon njegova otvaranja ili vam ispadne, možete dobiti nevažeće rezultate.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uložka ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Svaki jednokratni uložak Xpert HPV koristi se za obradu jednog testa. Obradene uloške nemojte ponovno upotrebljavati.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade dvaju uzoraka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme uzorcima ili kontrolama, temeljito očistite onečišćeno područje otopinom kućnog izbjeljivača s klorom razrijeđenom u omjeru 1 : 10, a zatim 70 %-tnom otopinom etanola ili 70 %-tnom otopinom izopropanola. Dobro osušite radne površine brisanjem prije nastavka rada.

8 Kemijske opasnosti^{9,10}

Sastojci se ne smatraju opasnim prema direktivama EU-a za razvrstavanje i označavanje tvari ili smjesa niti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označavanja tvari ili smjesa.

9 Postupak

Prije pokretanja tih postupaka provjerite da instrument GeneXpert radi s verzijom softvera GeneXpert Dx 4.3 ili novijom ili verzijom softvera Xpertise 6.1 ili novijom.

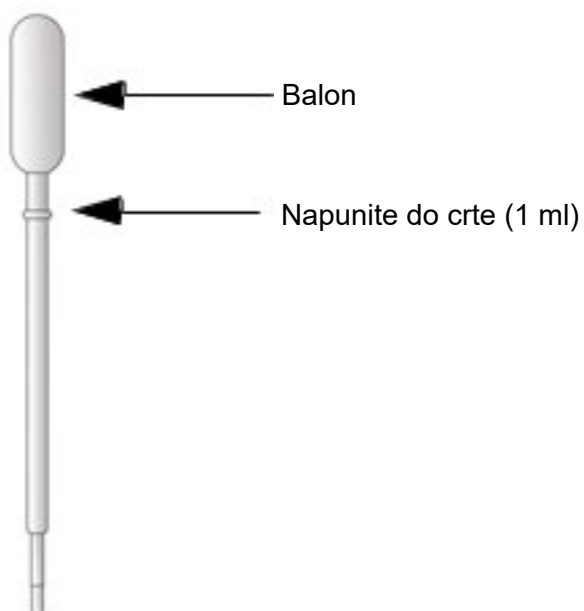
Važno Pokrenite test u roku od 30 minuta od otvaranja poklopca uložka.

9.1 Priprema uložka

Da biste dodali uzorak u uložak Xpert HPV:

1. Nabavite sljedeće stavke:
 - Uložak Xpert HPV.
 - Pipeta za prijenos (priložena). Crta na pipeti označava volumen napunjenosti od 1 ml.
 - Testni uzorak koji je prikupljen i označen na odgovarajući način.
2. Provjerite da testni uložak nije oštećen. Ako je oštećen, nemojte ga koristiti.
3. Otvorite poklopac uložka.
4. Promiješajte uzorak nježnim preokretanjem epruvete s uzorkom osam do deset puta ili kratkim kontinuiranim miješanjem u vrtložnoj miješalici na pola brzine u trajanju od pet sekundi.
5. Odmotajte pipetu za prijenos.
6. Otvorite poklopac bočice s uzorkom, stisnite balončić na pipeti za prijenos, umetnite pipetu u bočicu i pustite balončić da biste napunili pipetu za prijenos do oznake od 1 ml. Pogledajte Slika 1. Provjerite je li pipeta napunjena i da nema prisutnih mjehurića zraka.

Važno Nemojte dodavati previše sluzi u uložak.



Slika 1. Pipeta za prijenos i oznaka napunjenosti

7. Izbacite sadržaj pipete u komoru za uzorak uložka. Pogledajte Slika 2.



Slika 2. Uložak Xpert HPV (pogled odozgo)

8. Zatvorite poklopac uložka.

9.2 Pokretanje testa

Važno Prije pokretanja testa provjerite jesu li datoteke definicije analize (ADF) za test Xpert HPV uvezene u softver. U ovom odjeljku navode se osnovni koraci za pokretanje testa. Detaljne upute potražite u sljedećim dokumentima: *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Napomena Koraci koje je potrebno slijediti mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

Ovaj odjeljak navodi zadane korake za rad sa sustavom GeneXpert System. Detaljne upute potražite u dokumentima *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

1. Uključite sustav instrumenta GeneXpert Instrument System:

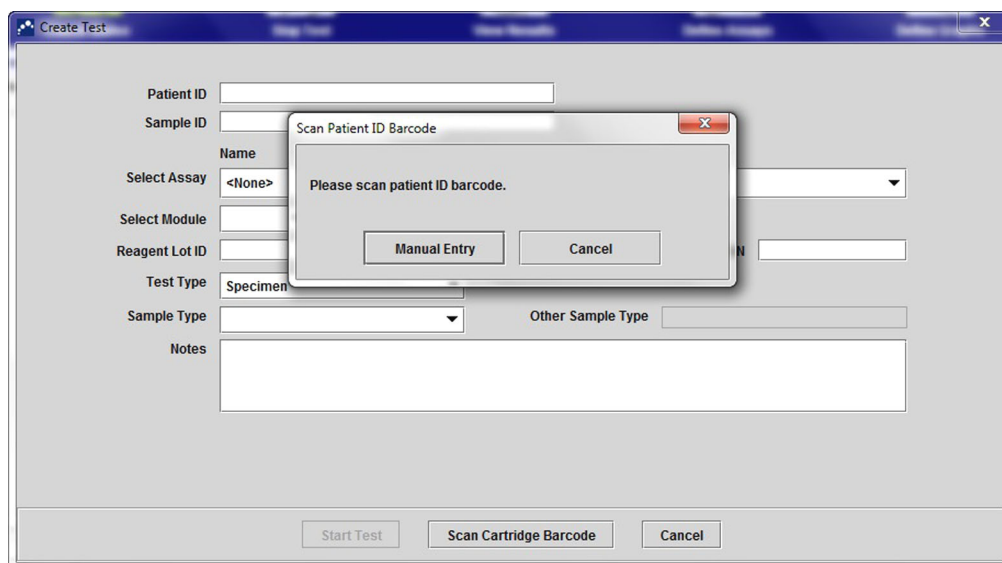
- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument, a zatim uključite računalo. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.

ili

- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite instrument. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows.

2. Prijavite se u softver sustava GeneXpert Instrument System svojim korisničkim imenom i lozinkom.

3. U prozoru sustava GeneXpert System kliknite na **Create Test** (Izradi test) (GeneXpert Dx) ili kliknite na **Orders** (Nalozi) i **Order Test** (Izdaj nalog za test) (Infinity). Pojavljuje se prozor Create Test (Izradi test). Pogledajte Sliku 3.



Slika 3. Prozor Create Test (Izradi test) u sustavu GeneXpert Dx

- Očitajte ili upišite Patient ID (ID pacijenta) (opcionalno). Ako upisujete Patient ID (ID pacijenta), pripazite da ga točno upišete. ID pacijenta povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru View Results (Prikaz rezultata).
- Očitajte ili upišite Sample ID (ID uzorka). Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru View Results (Prikaz rezultata) te u svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir Scan Cartridge (Očitajte uložak).
- Očitajte crtični kod na ulošku Xpert HPV. Pojavljuje se prozor Create Test (Izradi test). Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uložka (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

Napomena Ako se crtični kod na ulošku Xpert HPV ne može očitati, tada ponovite test s novim uloškom prateći postupak u Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

Patient ID: P177834
 Sample ID: S23433

Name	Version
Xpert HPV 16_18-45	1
Xpert HPV HR_16_18-45	1
Xpert HPV HR	1
Xpert HPV 16_18-45	1

Select Assay: Xpert HPV 16_18-45
 Select Module: Xpert HPV HR_16_18-45
 Reagent Lot ID*: Xpert HPV 16_18-45
 Test Type: Specimen
 Sample Type:
 Other Sample Type:
 Notes:
 Start Test Scan Cartridge Barcode Cancel

Slika 4. Prozor Create Test (Izradi test) u softveru GeneXpert Dx s padajućim izbornikom Select Assay (Odaberi test)

7. U padajućem izborniku **Select Assay** (Odaberi test) (pogledajte Slika 4) odaberite odgovarajuću datoteku definicije analize (ADF) za naloženi test na HPV.

Test Xpert HPV može se konfigurirati da po zadanom odabire bilo koji od tri ADF-a prema nahođenju laboratorija. Zahtjevi liječnika za refleksnom genotipizacijom HPV-a 16 ili HPV-a 18/45 mogu se naložiti pod opcijom za test specifičnog genotipa HPV-a ili, kad je to indicirano, pokrenuti u sklopu cjelokupnog testa visokog rizika i genotipa.

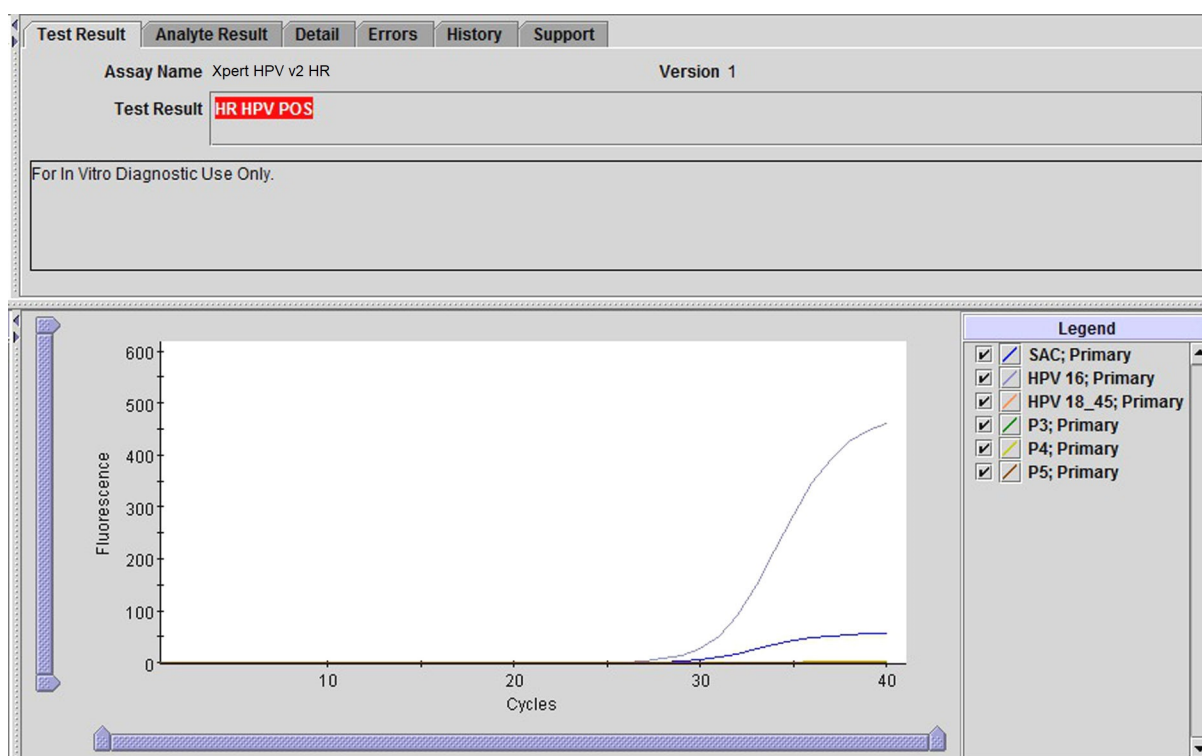
- Samo test na HPV visokog rizika: Odaberite **Xpert HPV HR**; prikazuje pozitivan ili negativan ukupni rezultat za prisutnost bilo kojeg od 14 tipova HPV-a visokog rizika. Primjer je prikazan u Slika 5.
- Test genotipizacije HPV-a 16, 18/45: Odaberite **Xpert HPV 16_18-45**; prikazuje pozitivan ili negativan rezultat za:
 - HPV 16 te za
 - genotip za HPV 18 ili HPV 45.

Specifični rezultati svih ostalih tipova HPV-a ne prikupljaju se niti se prikazuju. Primjer je prikazan u Slika 6.

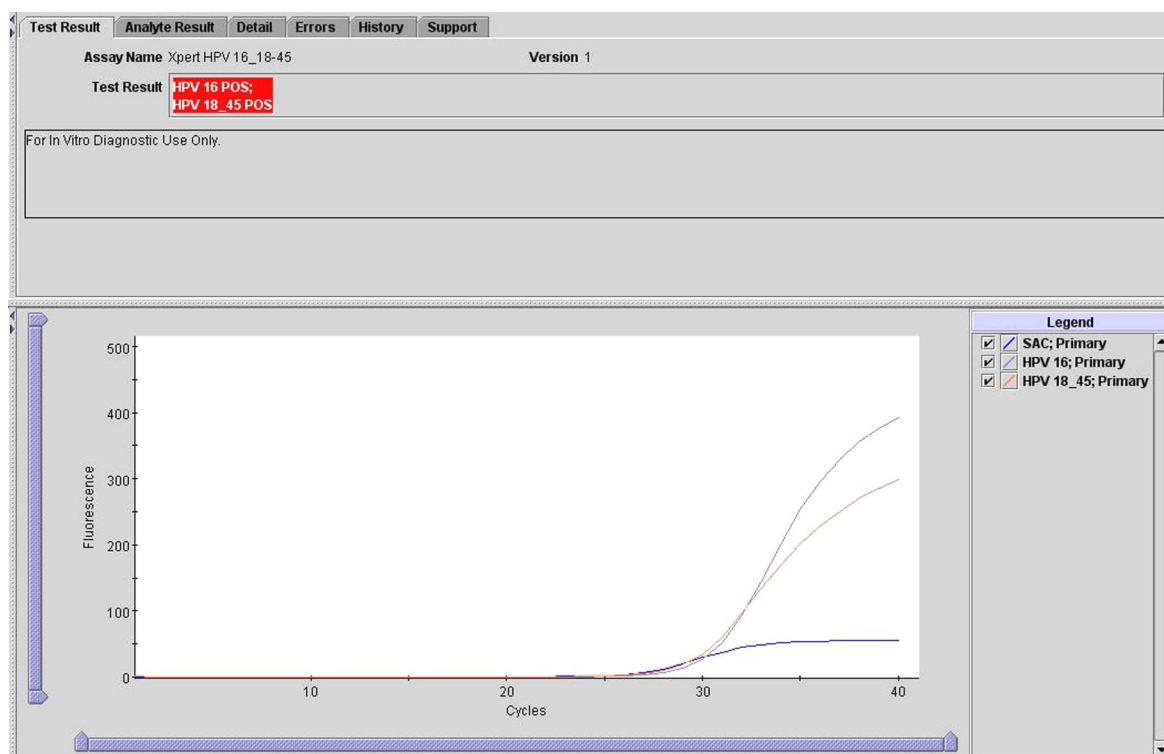
- Kombinirani test na HPV visokog rizika i genotip HPV-a: Odabirom **Xpert HPV HR_16_18-45** prijavljuje se pozitivan ili negativan rezultat za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisutnost bilo kojeg od preostalih 11 drugih tipova visokog rizika kao Other HR HPV (Ostali HPV-ovi visokog rizika). Primjer je prikazan u Slika 7.

Napomena

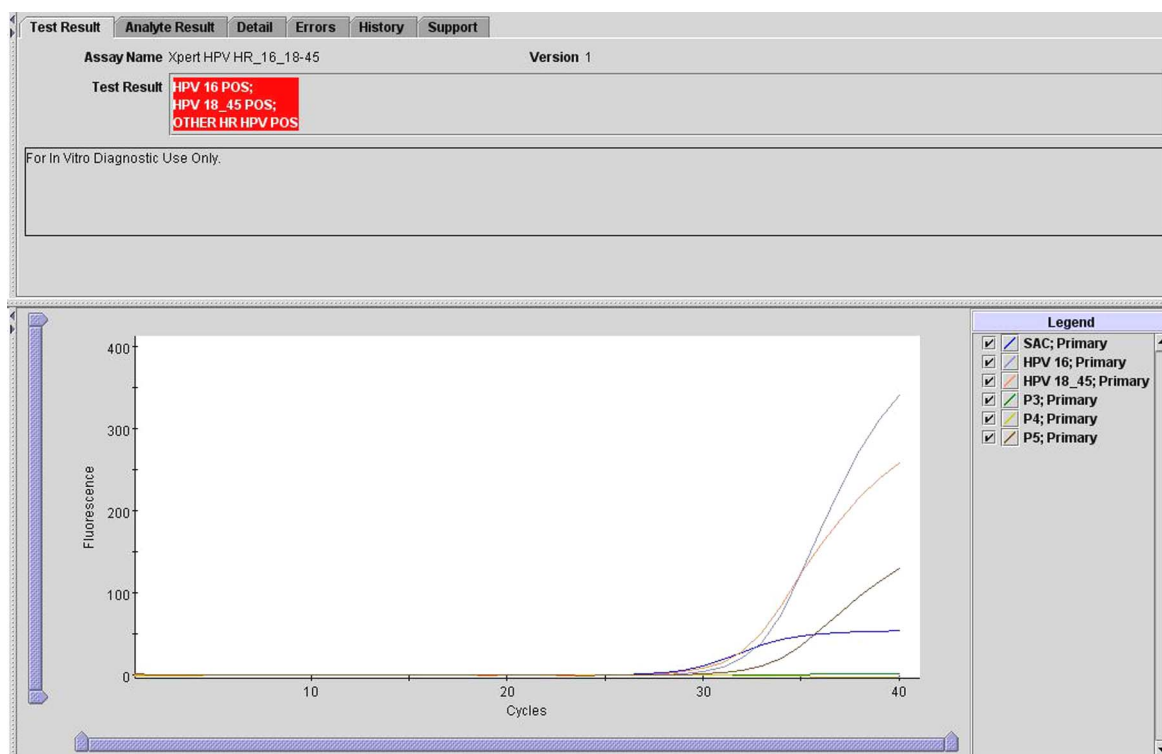
U ovom će se koraku nakon pokretanja testa prikupiti samo rezultat testa za odabrani test. Neprikupljene podatke nije moguće vratiti radi ponovne upotrebe.



Slika 5. HPV HR pozitivan



Slika 6. HPV 16_18-45 pozitivan



Slika 7. HPV HR_16_18-45 pozitivan

8. Kliknite na **Start Test** (Pokreni test) (GeneXpert Dx) ili **Submit** (Pošalji) (Infinity). Ako se to od vas zatraži, unesite svoju lozinku.
9. Za sustav GeneXpert Infinity System, stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.

ili

Za GeneXpert Dx Instrument:

- a. Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
- b. Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se gasi.
- c. Prije nego što otvorite vrata modula i izvadite uložak, pričekajte da sustav otključa vrata.
- d. Iskorištene uloške treba odložiti u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

Napomena Vrijeme do rezultata je otprilike 60 minuta.

10 Prikaz i ispis rezultata

Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*.

11 Kontrola kvalitete

Svaki test uključuje kontrolu provjere sonde (PCC) i kontrolu prikladnosti uzorka (SAC).

- **Kontrola za provjeru sonde (PCC):** prije početka reakcije PCR instrument GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvatanje.
- **Kontrola prikladnosti uzorka (SAC):** reagensi za SAC otkrivaju prisutnost jedne kopije od ljudskog gena prisutne u jednoj kopiji po stanici i prate sadrži li uzorak ljudski DNK.
- **Vanjske kontrole:** ako je potrebno, mogu se upotrebljavati vanjske kontrole u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju.

12 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert rezultate tumači na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju na kartici Test Result (Rezultat testa) u prozoru View Results (Prikaz rezultata). Test Xpert HPV daje rezultate za ciljeve HPV-a prema rezultatima i tumačenjima prikazanim u Tablica 1.

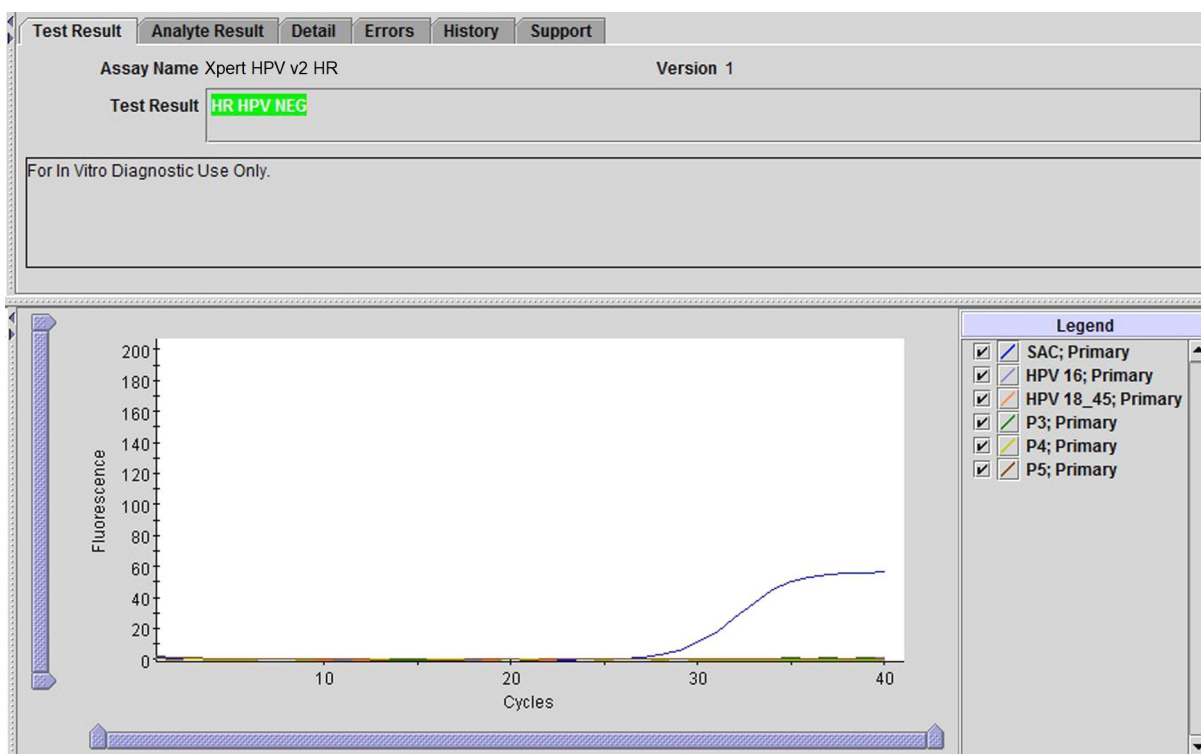
Napomena Nakon pokretanja testa prikupit će se samo rezultati za odabrani test.

Tablica 1. Rezultati i tumačenja za Xpert HPV

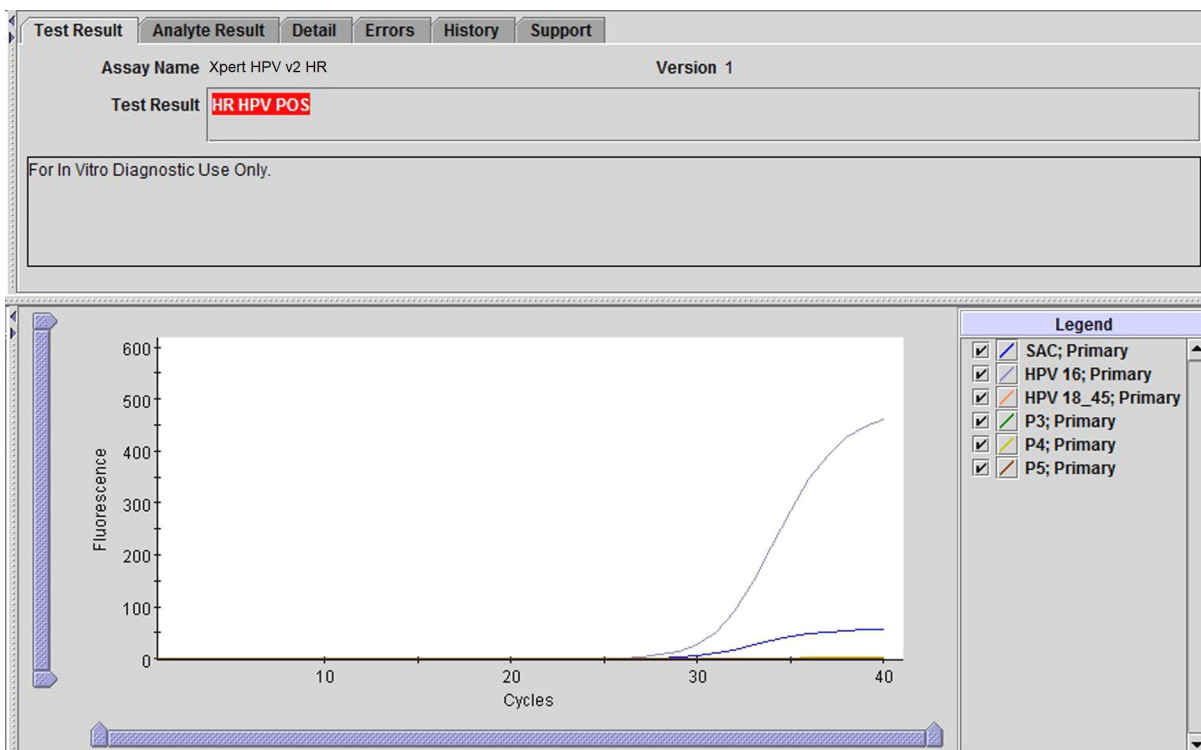
Rezultat	Tumačenje
HR HPV POS (HPV VISOKOG RIZIKA POZITIVAN) Pogledajte Slika 9.	DNK za HPV visokog rizika otkriven je kao pozitivan. • Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. • SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. • PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
HPV 16 POS (HPV 16 POZITIVAN) Pogledajte Slika 11, Slika 13 i Slika 16.	DNK za HPV 16 otkriven je kao pozitivan. • Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. • SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. • PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
HPV 18_45 POS Pogledajte Slika 14 i Slika 16.	DNK za HPV 18_45 otkriven je kao pozitivan. • Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. • SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. • PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
OTHER HR HPV POS (DRUGI HPV VISOKOG RIZIKA POZITIVAN) Pogledajte Slika 15 i Slika 16.	Drugi DNK visokorizičnog HPV-a otkriven je kao pozitivan. • Ciljni DNK za drugi HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. • SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za ostali HPV visokog rizika može biti konkurentna toj kontroli. • PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

Rezultat	Tumačenje
HR HPV NEG Pogledajte Sliku 8.	DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. - Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. - SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. - PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
HPV 16 NEG (HPV 16 NEGATIVAN) Pogledajte Sliku 10, Sliku 12, Sliku 14 i Sliku 15.	DNK za HPV 16 ispod je granice otkrivanja. - Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. - SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. - PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
HPV 18_45 NEG Pogledajte Sliku 10, Sliku 11, Sliku 12, Sliku 13 i Sliku 15.	DNK za HPV 18-45 ispod je granice otkrivanja. - Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. - SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. - PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
OTHER HR HPV NEG Pogledajte Sliku 12, Sliku 13 i Sliku 14.	Drugi DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. - Ciljni DNK za drugi HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. - SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. - PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
INVALID (NEVAŽEĆI) Pogledajte Sliku 17.	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. - SAC: FAIL (neuspješan); Ct za SAC nije unutar valjanog raspona i/ili je krajnja točka fluorescencije ispod postavke praga. - PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
ERROR (POGREŠKA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. - SAC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - PCC: FAIL (neuspješan)*; nijedan rezultat provjere sonde nije zadovoljavajući ili jedan od njih nije zadovoljavajući. * Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon ili kvar komponente sustava.
NO RESULT (NEMA REZULTATA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. Poruka NO RESULT (Nema rezultata) upućuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja. - HPV: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - SAC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - PCC: NA (nije primjenjivo)

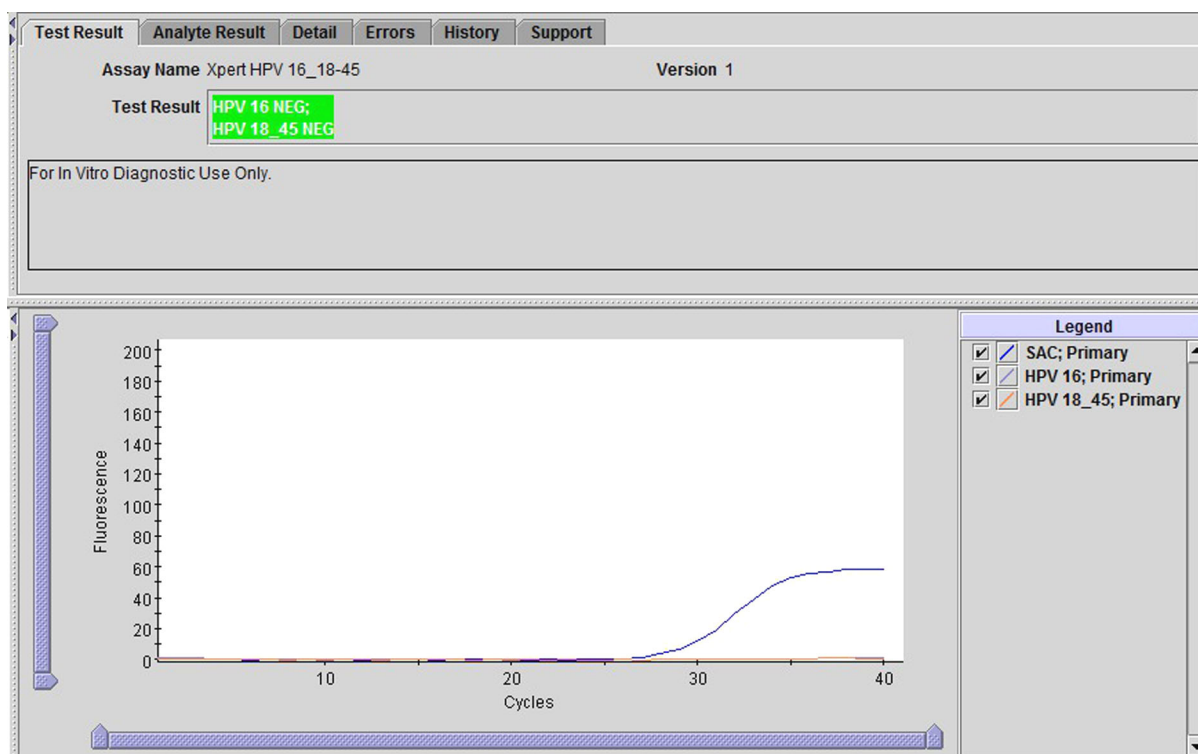
Napomena Zasloni prikazani u ovom odjeljku prikazuju primjere korištenja triju ispitivanja. Slika 8 i Slika 9 upotrebljavaju Xpert HPV HR, Slika 10 i Slika 11 upotrebljavaju Xpert HPV 16_18-45, a slike od Slika 12 do Slika 14 upotrebljavaju Xpert HPV HR_16_18-45 iz padajućeg izbornika. Pogledajte Odjeljak 9.2. Pokretanje testa i padajući izbornik prikazan u Slika 4



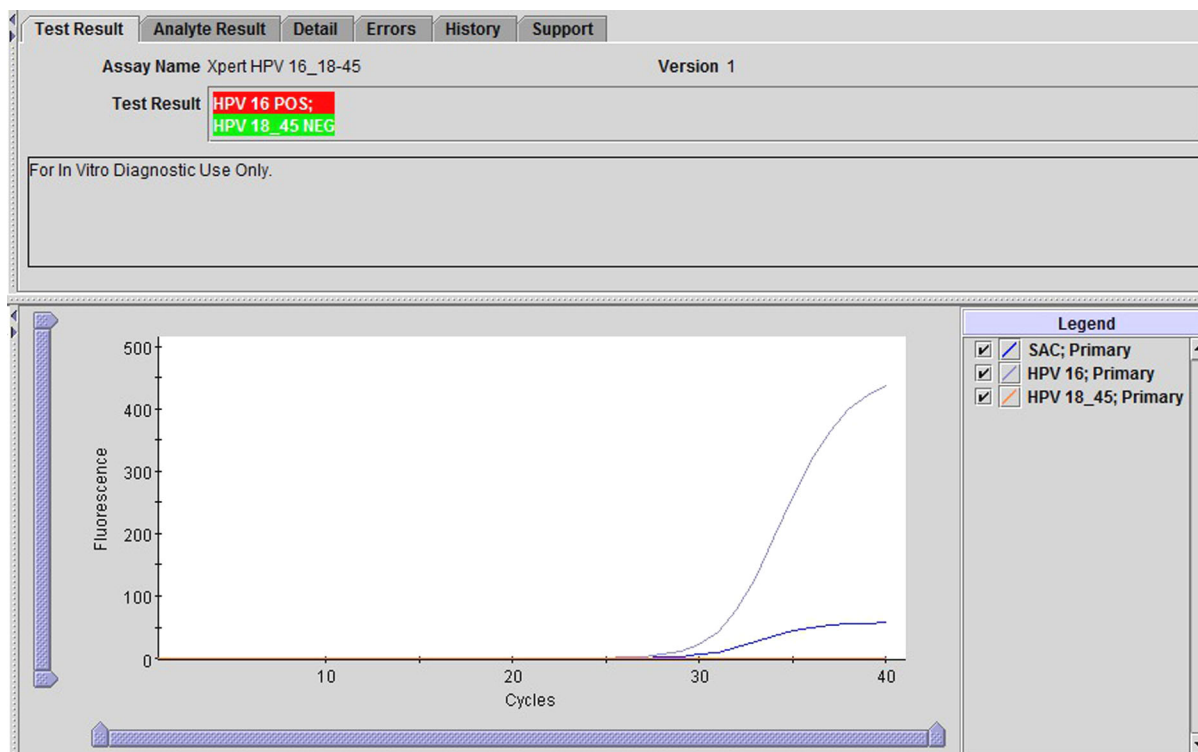
Slika 8. HPV visokog rizika negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR)



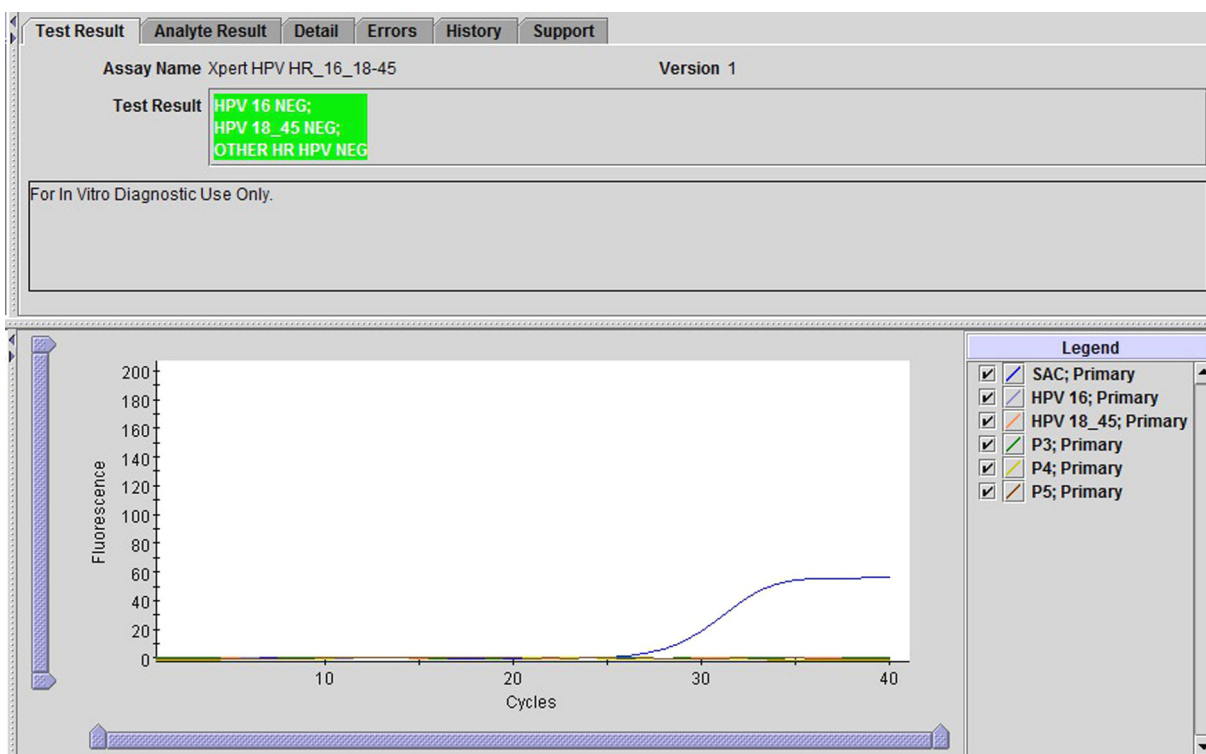
Slika 9. HPV visokog rizika pozitivan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR)



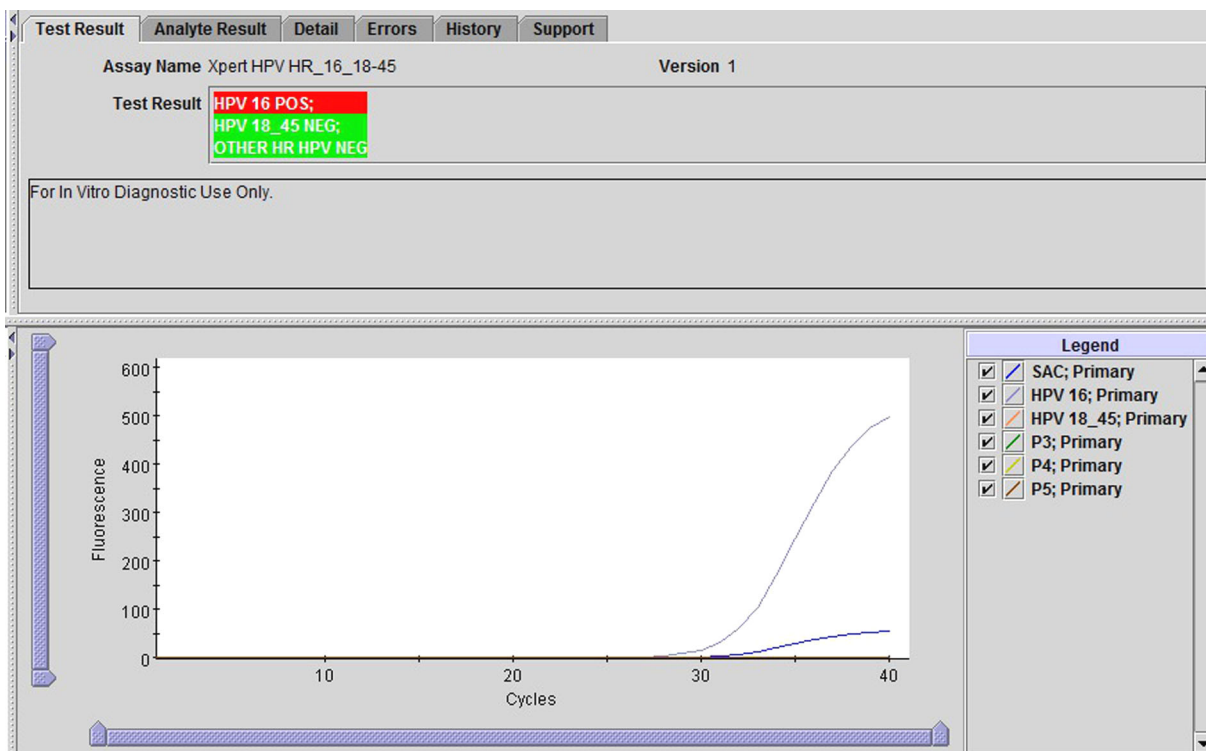
Slika 10. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV 16_18-45)



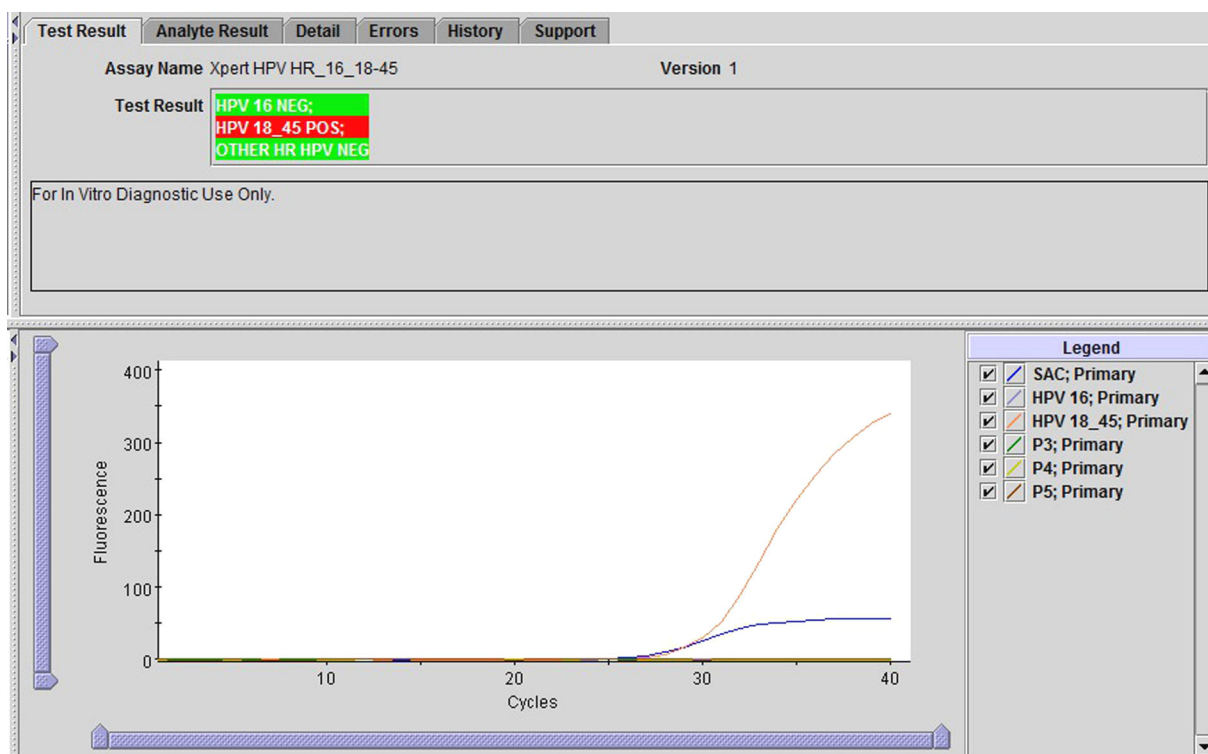
Slika 11. HPV 16 pozitivan; HPV 18-45 negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV 16_18-45)



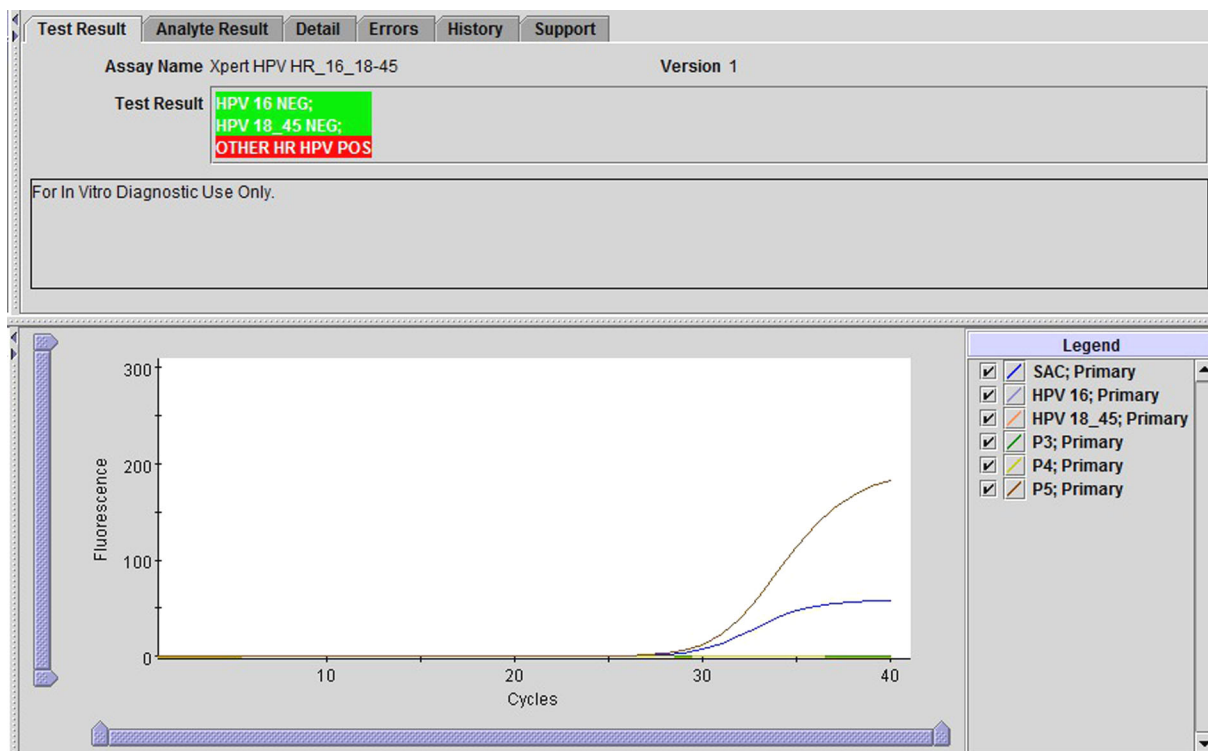
Slika 12. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)



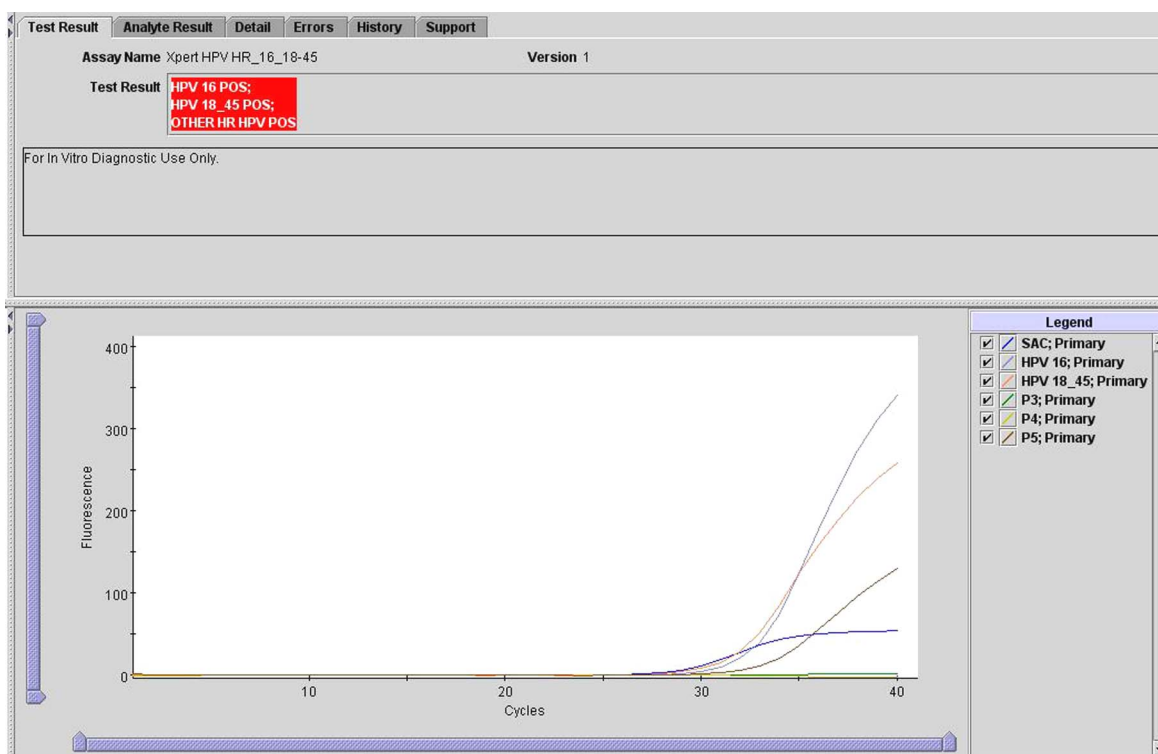
Slika 13. HPV 16 pozitivan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)



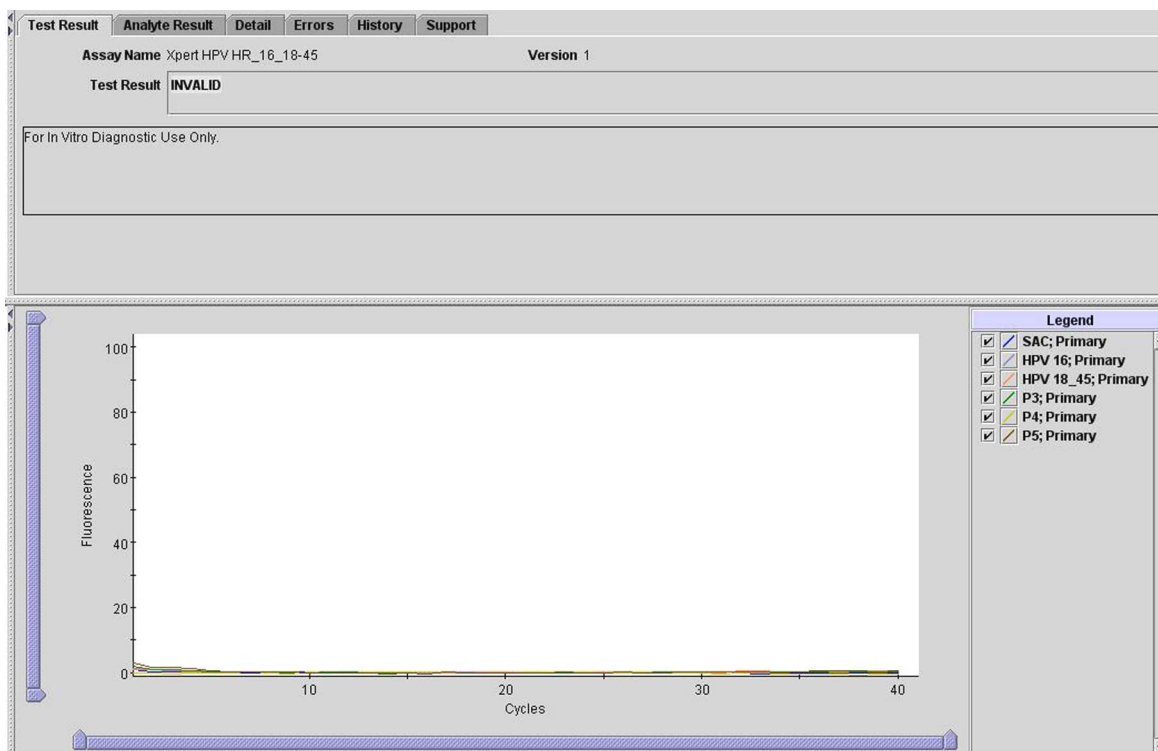
Slika 14. HPV 16 negativan; HPV 18-45 pozitivan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 15. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika pozitivan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 16. HPV 16 pozitivan, HPV 18-45 pozitivan; ostali HPV visokog rizika pozitivan (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 17. HPV HR_16_18-45 nevažeći (rezultat korištenjem Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Razlozi za ponavljanje testa

Ako se pojavi neki od sljedećih rezultata testa, ponovite test prema uputama u Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

- NEVAŽEĆI (**INVALID**) rezultat ukazuje na to da SAC nije uspio, uzorak nije ispravno obrađen, PCR je bio spriječen ili je uzorak bio neodgovarajući.
- Rezultat POGREŠKA (**ERROR**) ukazuje na to da je test prekinut, vjerojatno zato što je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde za reagens, premašeno je ograničenje tlaka, provjera sonde nije uspjela ili je otkrivena pogreška u položaju ventila.
- Poruka NEMA REZULTATA (**NO RESULT**) ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.

14 Postupak ponovnog testiranja

- Ponovite test s novim uloškom (nemojte ponovno upotrebljavati uložak). Pogledajte Odjeljak 9. Postupak.
- Uzmite preostali uzorak.
- Ako volumen preostalog uzorka nije dovoljan ili ako ponovljeni test nastavlja javljati poruku **NEVAŽEĆI (INVALID)**, **POGREŠKA (ERROR)** ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**, prikupite novi uzorak i ponovite test s novim uloškom.

15 Ograničenja

- Budući da otkrivanje HPV-a ovisi o količini DNK prisutnog u uzorku, pouzdani rezultati ovise o ispravnom prikupljanju uzorka, rukovanju uzorkom i njegovoj pohrani.
- Test Xpert HPV potvrđen je samo s uzorcima vrata maternice prikupljenima u otopini PreservCyt pomoću uređaja nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka, tehničke pogreške, miješanja uzoraka ili zbog toga što je broj kopija DNK za HPV ispod granice otkrivanja testa.
- Test Xpert HPV potvrđen je pomoću procedura isporučenih samo u ovoj uputi. Izmjena tih procedura može izmijeniti učinak testa.
- Interferencija testa može se uočiti u prisutnosti: pune krvi ($\geq 0,25$ % v/v), mononuklearnih stanica periferne krvi (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ stanica/ml), gljivice *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ stanica/ml), kreme protiv svrbeža Vagisil ($\geq 0,25$ % w/v) ili gela za ovlaživanje Vagi Gard ($\geq 0,5$ % w/v).
- Prisutnost gustih vaginalnih krema ($> 0,25$ % w/v) u uzorku može dovesti do prekida tlaka.
- Nisu utvrđeni učinci ostalih potencijalnih varijabli kao što je vaginalni iscedak, upotreba tampona, ispiranje i varijable prikupljanja uzorka.
- Test Xpert HPV daje kvalitativne rezultate. Ne može se pronaći veza između veličine Ct vrijednosti i broja stanica u zaraženom uzorku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u bolesnika mlađih od 18 godina.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u žena s povijesti histerektomije.
- Test Xpert HPV nije potvrđen za upotrebu s uzorcima vaginalnog brisa koje je prikupio liječnik ili bolesnik.
- Test Xpert HPV nije procijenjen u bolesnika koji se trenutačno liječe antimikrobnim sredstvima za infekcije kao što su klamidija ili gonoreja.
- Kao i kod većine dijagnostičkih testova, rezultate testa Xpert HPV treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena kod pojedinaca cijepljenih protiv HPV-a.
- Test Xpert HPV nije procijenjen u slučajevima sumnje u spolno zlostavljanje.
- Prevalencija infekcije HPV-om u nekoj populaciji može utjecati na učinkovitost.
- Uzorci koji sadrže manje od 1 ml otopine PreservCyt smatraju se neodgovarajućima za test Xpert HPV.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u uzorcima vrata maternice koji su prethodno obrađeni radi citološkog pregleda pomoću uređaja za obradu koji nije ThinPrep 2000 Processor.
- Negativan rezultat testa Xpert HPV ne isključuje mogućnost citoloških abnormalnosti ili budućeg ili podležećeg stanja CIN2, CIN3 ili raka.
- Test Xpert HPV otkriva E6/E7 virusni DNK HPV tipova visokog rizika 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68. Ovaj test ne otkriva E6/E7 DNK HPV tipova niskog rizika (npr., 6, 11, 42, 43, 44) budući da ne postoji klinička korist od procjene prisutnosti tipova HPV-a niskog rizika u kontekstu probira na rak vrata maternice.

- Otkrivanje DNK HPV-a visokog rizika ovisi o broju kopija prisutnih u uzorku i na njega mogu utjecati metode prikupljanja uzorka, faktori kod bolesnika, faza infekcije i prisutnost ometajućih tvari.
- Upotreba ovog proizvoda mora biti ograničena na osoblje obučeno o upotrebi testa Xpert HPV.
- Kod ovog testa mogu se javiti lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati.
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu utjecati na otkrivanje ciljnih tipova HPV-a te dovesti do lažno negativnog rezultata.

16 Klinička učinkovitost

Kliničke performanse testa Xpert HPV procijenjene su u dvofaznom, multicentričnom [sedam lokacija u SAD-u], prospektivnom ispitivanju koje je uključivalo žene svih dobni skupina upućene na kolposkopiju na temelju jednog ili više prethodnih abnormalnih rezultata Papa testa, abnormalnog rezultata Papa testa u kombinaciji s pozitivnim rezultatom testa na HPV visokog rizika ili druge kliničke sumnje na rak vrata maternice. Dva uzorka ThinPrep (uzorak A i uzorak B) prikupljena su od svake ispitanice tijekom kolposkopije za citološki pregled i usporedno testiranje testom Xpert HPV i dvama testovima na HPV visokog rizika koje je odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (FDA). Analize tim usporednim metodama provedene su prema odgovarajućim uputama za in vitro dijagnostički proizvod (US-IVD) u SAD-u. Uzorak A obrađen je za citološki pregled, a zatim analiziran testom Xpert HPV. Uzorak B sačuvan je za analizu na HPV s pomoću usporednih testova na HPV i testa Xpert HPV. Oba uzorka prikupljena su s pomoću kombinacije endocervikalne četkice/lopatice prema uputi za proizvod ThinPrep. Od svake ispitanice prikupljene su najmanje dvije biopsije vrata maternice kliještima, kao i endocervikalna kiretaža za nezadovoljavajuće kolposkopske procjene u kojima je bila prisutna loša vizualizacija skvamokolumnarnog spoja. Patološki pregled biopsije i uzoraka endocervikalne kiretaže (ECC-a) najprije je proveden lokalno radi standardnog liječenja/postupanja s bolesnicom, a zatim retrospektivno, na slijepi način, pomoću panela od tri stručna patološka pregleda kako bi se dobio konsenzus konačnog statusa bolesti vrata maternice. U prvu fazu bile su uključene 144 ispitanice (raspon dobi: 20 – 70 godina) s 31 slučajem $\geq$ CIN2. Podaci iz prve faze upotrijebljeni su za procjenu skupa kliničkih graničnih vrijednosti za test u odnosu na krajnje točke bolesti $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 pomoću pristupa operativnih karakteristika primatelja (ROC). U drugu fazu bile su uključene 564 ispitanice (raspon dobi: 18 – 75 godina) sa 111 slučaja $\geq$ CIN2. Podaci iz druge faze upotrijebljeni su za ponovno definiranje kliničkih graničnih vrijednosti u odnosu na krajnje točke bolesti $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 pomoću pristupa ROC. Retrospektivno je provedena analiza homogenosti da bi se potvrdila mogućnost stavljanja rezultata iz prve i druge faze u skupine; za višestruke parametre populacije i uzoraka rezultate je moguće staviti u skupine.

Klinička osjetljivost i specifičnost testa Xpert HPV, usporedne metode 1 i usporedne metode 2 u skupu podataka faze II u odnosu na status bolesti $\geq$ CIN2, sažete su u Tablica 2.

Tablica 2. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti $\geq$ CIN2^a

	Test Xpert HPV (uzorak A) ^b	Test Xpert HPV (uzorak B) ^c	Usporedna metoda 1 ^d	Usporedna metoda 2 ^e
Osjetljivost	(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%)
Specifičnost	(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%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	(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%)
Negativna prediktivna vrijednost	(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 Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

^b n = 538. Za devet uzoraka nije prikupljeno dovoljno uzorka za testiranje testom Xpert; 17 uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.

^c n = 556. Osmam uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.

^d n = 564.

^e n = 562. Dva uzorka bila su neodređena nakon početnog i ponovljenog testiranja.

Klinička osjetljivost i specifičnost testa Xpert HPV, usporedne metode 1 i usporedne metode 2 u skupu podataka faze II u odnosu na status bolesti $\geq$ CIN3 sažete su u Tablica 3.

Tablica 3. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti $\geq$ CIN3^a

	Test Xpert HPV (uzorak A) ^b	Test Xpert HPV (uzorak B) ^c	Usporedna metoda 1 ^d	Usporedna metoda 2 ^e
Osjetljivost	(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%)
Specifičnost	(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%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	(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%)
Negativna prediktivna vrijednost	(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 Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

^b n = 537. Za devet uzoraka nije prikupljeno dovoljno uzorka za testiranje testom Xpert; 17 uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

^c n = 555. Osam uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

^d n = 563. Za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

^e n = 561. Dva uzorka bila su neodređena nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

Procjena analitičkog slaganja u skupu podataka faze II pokazala je ukupno slaganje između testa Xpert HPV i njega samog (uzorak A u odnosu na uzorak B; n = 533 uparene usporedbe) od 94,6 % (95 % CI 92,3 – 96,3; Kappa statistika 0,88).

Ukupno slaganje između testa Xpert HPV (uzorak B) i usporedne metode 1 (n = 556 uparene usporedbe) bilo je 92,4 % (95 % CI 89,9 – 94,5; Kappa statistika 0,83). Ukupno slaganje između testa Xpert HPV (uzorak B) i usporedne metode 2 (n = 554 uparene usporedbe) bilo je 87,4 % (95 % CI 84,3 – 90,0; Kappa statistika 0,73).

Klinička učinkovitost testa Xpert HPV za uzorke Papa testa A i B, razvrstana prema dobnoj skupini ispitanica, određena je za status bolesti $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3. Kliničku učinkovitost u odnosu na bolest $\geq$ CIN2 sadržava Tablica 4, a kliničku učinkovitost u odnosu na bolest $\geq$ CIN3 sadržava Tablica 5.

Tablica 4. Učinkovitost testa Xpert HPV u odnosu na bolest $\geq$ CIN2, prema dobnoj skupini

Dobna skupina	Papa A		Papa B	
	Osjetljivost (95-postotni CI)	Specifičnost (95-postotni CI)	Osjetljivost (95-postotni CI)	Specifičnost (95-postotni CI)
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)

Tablica 5. Učinkovitost testa Xpert HPV u odnosu na bolest $\geq$ CIN3 prema dobnim skupinama

Dobna skupina	Papa A		Papa B	
	Osjetljivost (95-postotni CI)	Specifičnost (95-postotni CI)	Osjetljivost (95-postotni CI)	Specifičnost (95-postotni CI)
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)

Drugo kliničko ispitivanje provedeno je kako bi se procijenila učinkovitost testa Xpert HPV u populacijama koje više nalikuju namijenjenoj populaciji koju pokrivaju programi organiziranog probira na rak vrata maternice. To je ispitivanje bilo multicentrično ispitivanje usporedbe metoda koje se oslanjalo na preostale uzorke prikupljene u PreservCyt, dobivene od žena u dobi od 20 do 60 godina koje su sudjelovale u programima organiziranog probira na rak vrata maternice u Ujedinjenom Kraljevstvu. Uz rijetke iznimke, svih prikupljeni uzorci u tom ispitivanju prikupljeni su uređajem nalik metlici prema uputi za proizvod ThinPrep. U to su ispitivanje uključene iste dvije usporedne metode, pri čemu je usporedna metoda 1 bila primarna usporedna metoda, a usporedna metoda 2 sekundarna usporedna metoda. Veličine uzoraka za ispitivanje izračunate su za dvije dobne skupine (žene u dobi od 20 do 29 godina i žene u dobi od 30 do 60 godina) koje bi podržale procjenu slaganja (uz 95-postotni CI) te izračun statistike Kappa (uz 95-postotni CI) u odnosu na svaku usporednu metodu.

U tom ispitivanju preostali su uzorci s rezultatima citološke procjene podijeljeni u tri alikvota za procjenu testom Xpert HPV i usporednim metodama 1 i 2. Sekvenca uklanjanja alikvota za analizu testom Xpert HPV i usporednom metodom 1 randomizirana je tako da je ~50 % prvih alikvota upotrijebljeno za analizu testom Xpert HPV, a 50 % prvih alikvota

upotrijebljeno za usporednu metodu 1. Treći je alikvot uvijek rezerviran za analizu usporednom metodom 2. Bez obzira na sekvencu alikvota, bočica s izvornim uzorkom promiješana je prije uklanjanja svakog alikvota kako bi se osigurala homogenost uzorka. Analiza usporednim metodama dovršena je prema predmetnim uputama u formatu CE-IVD, koje su proceduralno identične uputama u formatu US-IVD; analiza rezultata koristi se parametrima graničnih vrijednosti iz uputa po formatu US-IVD.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazala je značajno slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1. To slaganje ne ovisi o dobnoj kategoriji ispitanika (dob 20 – 29 i 30 – 60) i citološkom statusu [normalan (NILM, negativan na intraepitelnu leziju ili malignost) i lošiji od normalnog (lošiji od NILM-a)]. Sažetak slaganja između testa Xpert HPV i usporedne metode 1 prikazan je u Tablica 6.

Tablica 6. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno^a	3418	90,3 % (87,8 – 92,5 %)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
Dob 20 – 29	833	92,7 % (89,4 – 95,2 %)	94,9% (92,6 – 96,7%)	94,0% (92,2 – 95,5%)	0,88 (0,84 – 0,91)
Dob 30 – 60	2585	87,8 % (83,7 – 91,2 %)	97,6% (96,9 – 98,2%)	96,4% (95,6 – 97,1%)	0,84 (0,81 – 0,87)
Normalna citologija	2975	85,1 % (81,0 – 88,6 %)	97,1% (96,8 – 98,0%)	95,8% (95,2 – 96,6%)	0,81 (0,78 – 0,85)
Citologija > normalna	443	96,7 % (93,9 – 98,4 %)	91,0% (85,1 – 95,1%)	94,8% (92,3 – 96,7%)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazuje dobro slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2. To slaganje ne ovisi o dobnoj kategoriji ispitanika (dob 20 – 29 i 30 – 60) i citološkom statusu [normalan (NILM) i lošiji od normalnog (lošiji od NILM-a)]. Sažetak slaganja između testa Xpert HPV i usporedne metode 2 prikazan je u Tablica 7.

Tablica 7. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno^a	3418	84,5 % (81,8 – 87,3 %)	96,5% (95,7 – 97,2%)	94,1% (93,3 – 94,9%)	0,82 (0,79 – 0,84)
Dob 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)
Dob 30 – 60	2585	76,0 % (71,2 – 80,3 %)	97,2% (96,5 – 97,9%)	94,2% (93,3 – 95,1%)	0,75 (0,71 – 0,79)
Normalna citologija	2975	77,9 % (73,3 – 82,2 %)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,1%)	0,74 (0,70 – 0,78)
Citologija > normalna	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 Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

Kao dodatna mjera analitičkog slaganja, u ovom je ispitivanju procijenjen postotak pozitivnosti na HPV prema citološkom statusu. Kod uzoraka slične veličine procijenjenih svakom metodom postotci pozitivnosti na HPV koje su prijavile sve tri metode za HPV slične su i u općenitom slaganju sa postotcima pozitivnosti na HPV koji su prijavljeni kod drugih populacija s niskom prevalencijom bolesti (npr., ispitivanje ALTS). Tablica 8 prikazuje sažetak postotaka pozitivnosti na HPV izmjeren svakom metodom prema citološkom statusu.

Tablica 8. Pozitivnost HPV-a prema metodi i citološkom statusu

Kategorija (UK/SAD)	Test Xpert HPV			Usporedna metoda 1			Usporedna metoda 2		
	Ukupno	Poz.	% poz.	Ukupno	Poz.	% poz.	Ukupno	Poz.	% poz.
Normalno / NILM	2975	374	12,6	2975	362	12,2	2.975	367	12,3
Granično / ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Diskarioza niskog stupnja (blaga) / LSIL^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Diskarioza visokog stupnja (umjerena) / HSIL^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Diskarioza visokog stupnja (teška) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Ostalo	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Ukupno	3418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Lezija skvamoznog intraepitela niskog stupnja.

^b Lezija skvamoznog intraepitela visokog stupnja.

Podskup uzoraka [245/3418 (7,2 %)] uključenih u ovo ispitivanje prethodno je obrađen ledenom octenom kiselinom (GAA) prije procjene HPV-a testom Xpert HPV i usporednim metodama. Na jednoj lokaciji korištena je izmijenjena verzija komercijalne metodologije [70/1138 (6,2 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley (UK, EU), dok su na ostale dvije lokacije korišteni postupci razvijeni u laboratoriju na temelju metode Espostis [148/1129 (13,1 %) i 22/1151 (1,9 %)].^{11–13} Test Xpert HPV pokazuje dobro slaganje s usporednim metodama neovisno o statusu prethodne obrade ledenom octenom kiselinom (GAA). Pogledajte Tablica 9 i Tablica 10.

Tablica 9. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom (GAA)^a

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	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)
Neliječeni	3173	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 Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

Tablica 10. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom (GAA)^a

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	245	87,3 % (72,3 – 94,0 %)	94,3% (89,7 – 97,2%)	92,2% (88,2 – 95,3%)	0,81 (0,73 – 0,89)
Neliječeni	3173	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 Procjene točke su kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

17 Granica otkrivanja

Analitička osjetljivost ili granica otkrivanja (LoD) testa Xpert HPV procijenjena je s pomoću:

1. staničnih linija pozitivnih na HPV: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) i HPV 68 (ME180) u otopini PreservCyt koja je sadržavala pozadinu stanične linije negativne na HPV (C33A), i
2. DNK plazmide 14 ciljanih tipova HPV-a visokog rizika u pozadini ljudskog ženskog genetskog DNK.

17.1 Stanične linije pozitivne na HPV

Granica otkrivanja (LoD) za HPV 16, HPV 18, HPV 45 i HPV 68 procijenjena je pokretanjem 20 ponavljanja pri najmanje šest koncentracija za svaku staničnu liniju pomoću jedne serije reagensa testa Xpert HPV. LoD-ovi su procijenjeni analizom probit. Navedeni LoD-ovi potvrđeni su analizom najmanje 20 ponavljanja razrijeđenih u procijenjene koncentracije LoD-a pomoću tri serije reagensa testa Xpert HPV. Navedeni LoD definira se kao koncentracija pri kojoj je 95 % od najmanje 20 ponavljanja po seriji reagensa pozitivno (Tablica 11).

17.2 Plazmidi DNK-a HPV-a

Granica otkrivanja (LoD) za 14 DNK plazmida HPV-a visokog rizika potvrđena je s najmanje 60 ponavljanja kod dva operatera i tri serije reagensa. Testovi su obrađivani različitim dana. Razina (u kopijama po PCR reakciji) na kojoj je ukupna stopa stvarno pozitivnih statistički veća od 95 % objedinjena u tri serije reagensa određena je za svaki od DNK plazmida za HPV (Tablica 12).

Tablica 11. Granica otkrivanja: Stanične linije pozitivne na HPV

Tip HPV-a	LoD utvrđen analizom Probit (stanica/ml)	95-postotni CI	99,9-postotni CI	Razina pouzd. (stanica/ml)	Serijska reagensa	Poz. od 20 pon.	Prosje. Ct (cilj)	St. dev. za Ct (cilj)	Ukupni prosj. Ct (cilj)	Ukupna st. dev. za Ct (cilj)	% poz.	Ukupni % poz.
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Serijska 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Serijska 2	19	35,0	1,4			95	
					Serijska 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Serijska 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Serijska 2	19	35,3	0,9			95	
					Serijska 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Serijska 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Serijska 2	20	37,0	1,2			100	
					Serijska 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Serijska 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Serijska 2	19	35,9	0,7			95	
					Serijska 3	20	36,2	0,5			100	

Tablica 12. Granica otkrivanja: Plazmidi DNK-a HPV-a

Cilj	Testirana razina kopija	Broj uzoraka	LN	% poz.	Donji jednostrani 95-postotni CI	Ukupni prosj. Ct	St. dev. za Ct
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
HPV 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

18 Preciznost i obnovljivost testa

Preciznost i reproducibilnost testa Xpert HPV procijenjena je u 12-dnevnom, multicentričnom ispitivanju u kojem su dva operatera na svakoj od tri lokacije slijepo testirala 16-člani panel preciznosti dvaput dnevno. Panel se sastojao od umjetnih uzoraka (uzgojenih stanica koje su sadržavale različite tipove HPV-a na pozadini uzgojenih stanica koje nisu sadržavale HPV) i skupnih kliničkih uzoraka u otopini PreservCyt. Svaka je lokacija primjenjivala drugačiju konfiguraciju sustava GeneXpert (jedna je lokacija primjenjivala samo GX IVs, druga je primjenjivala GX XVI, a treća je lokacija primjenjivala Infinity 80). Za svako četverodnevno razdoblje ispitivanja korištene su tri serije testa na HPV. Na kraju ispitivanja svaki je član panela preciznosti procijenjen 144 puta. Podaci su sažeti prema kanalu testa, predstavljeni kao 16 za kanal HPV-a 16, 18/45 za kanal HPV-a 18 i HPV-a 45, 31 za kanal HPV-a 31 i kanal ostalih tipova, 51 za kanal HPV-a 51 i HPV-a 59 te 39 za kanal HPV-a 39 i kanal ostalih tipova. Pogledajte Tablica 13 i Tablica 14.

Tablica 13. Preciznost i reproducibilnost testa Xpert HPV: Opis panela i pozitivno slaganje ^{a,b}

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	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)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Umjetni uzorak (HPV 16 umjereno pozitivan)	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)

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Umjetni uzorak (HPV 18 visoko negativan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 18 umjereno pozitivan)	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)

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 visoko negativan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 umjereno pozitivan)	16	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	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)

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Umjetni uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (negativan)	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)
Skupni klinički uzorak (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)
	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)

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Skupni klinički uzorak (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)
Skupni klinički uzorak (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)
Skupni klinički uzorak (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)
	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)
Skupni klinički uzorak (negativan)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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 Slaganje negativnih i visoko negativnih uzoraka prikazano je kao % negativnog rezultata; slaganje nisko i umjereno pozitivnih uzoraka prikazano je kao % pozitivnog rezultata.
- ^b Ispitivanje je uključivalo ukupno 34 neodređena rezultata: HPV 16 visoko neg. (2); HPV 16 nisko poz. (2); HPV 18 umj. poz. (3); HPV 18 visoko neg. (3); HPV 18 umj. poz. (3); HPV 68 visoko neg. (5); HPV 68 nisko poz. (3); HPV 68 umj. poz. (2); HPV 16, 45, 68(2); negativan na skupni klinički uzorak (4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); negativan na umjetni pozitivni uzorak (2).

Tablica 14. Reproducibilnost testa Xpert HPV: varijabilnost Ct-a za članove panela^a

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	N ^b	Srednja vrijednost Ct	Među lokacijama		Među korisnicima		Među serijama		Među danima		Unutar testa		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16 (16)	12	38,4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Umjetni uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 16 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 18 visoko negativan)	18/45 (18)	22	39,2	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Umjetni uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 18 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 visoko negativan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (negativan)	Negativno (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
Skupni klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	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
Skupni klinički uzorak (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
Skupni klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	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	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Skupni klinički uzorak (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
Skupni klinički uzorak (negativan)	Negativno (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 NP označava nedovoljno kontinuiranih podataka za provedbu analize ANOVA.^b Broj rezultata s vrijednosti Ct koja nije nula od njih 144.

19 Analitička specifičnost

Panel od 47 organizama, uključujući bakterije, gljivice i viruse koji se obično nalaze u ženskom urogenitalnom traktu, kao i 12 blisko povezanih tipova humanog papiloma virusa, testirani su testom Xpert HPV. Svi su organizmi nadodani u stanice negativne na HPV (C33A) u otopini PreservCyt te u stanice negativne na HPV u kojima su dodane stanice pozitivne na HPV 16 (SiHa) pri koncentraciji trostruko višoj od granice otkrivanja. Tablica 15 navodi organizme i testne koncentracije. Analitička specifičnost iznosila je 100 %, a nijedan od organizama nije ometao otkrivanje virusa HPV 16.

Tablica 15. Panel analitičke specifičnosti

Organizam	Testna koncentracija	Organizam	Testna koncentracija
<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 stanica/mL	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ stanica/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Epstein-Barrov virus (EBV)	1 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Virus hepatitisa B (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ stanica/ml	Virus hepatitisa C (HCV)	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Virus humane imunodefijencije 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopija/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Humani papiloma virus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ stanica/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ stanica/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ stanica/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopija/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a elementarna tijela.

20 Ometajuće tvari

Potencijalno interferirajuće endogene i egzogene tvari koje mogu biti prisutne u uzorcima vrata maternice procijenjene su u odnosu na izvedbu testa Xpert HPV. Tvari su pojedinačno razrijeđene u stanice negativne na HPV u koje su dodane stanice pozitivne na HPV 16 (SiHa) u koncentraciji trostruko većoj od granice otkrivanja. Tablica 16 navodi tvari i testne koncentracije. Interferencija je uočena s punom krvi (0,25 % v/v) u testnom uzorku, no ne i s bilo kojim drugim endogenim tvarima pri zadanim testnim koncentracijama. Interferencija nije uočena ni s kojom egzogenom tvari pri zadanim testnim koncentracijama, osim kod kreme protiv svrbeža Vagisil (0,25 % w/v) i gela za ovlaživanje Vagi Gard (0,5 % w/v). Guste kreme mogu dovesti do prekida tlaka pri koncentracijama iznad 0,25 % w/v u testnom uzorku.

Tablica 16. Potencijalno interferirajuće tvari

Tvar	Koncentracija
Puna krv	0,25 % v/v
Sluz	0,15% v/v
Leukociti (PBMC)	1 x 10 ⁵ stanica/ml
Krema protiv svrbeža Vagisil	0,25 % w/v
Vaginalna krema Clotrimazole	0,25 % w/v
Krema za hemeroide pripravak H	0,25 % w/v
Mikonazol 3	0,25 % w/v
Monistat 1	0,25 % w/v
Krema za herpes Zovirax	0,25 % w/v
Ovlaživač Vagisil	10% w/v
Gel za ovlaživanje Vagi-Gard	0,5% w/v
Osobni lubrikant KY Jelly	10% w/v
Sredstvo za ispiranje Yeast Gard	10% v/v
Vaginalna pjena za kontracepciju Delfen	10% w/v
Ljekovito sredstvo za ispiranje s povidon-jodom VH Essentials	10% v/v
Ženski mirisni čepići Norforms	10% w/v

21 Prenosivost kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert sprečavaju prenosivost kontaminacije u pokretanju testova negativnih uzoraka nakon vrlo visoko pozitivnih uzoraka u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnog uzorka obrađenog u istom modulu GeneXpert odmah nakon vrlo visoko pozitivnog uzorka na HPV 16 (dovoljno visokog da premaši 95 % rezultata dobivenih iz uzoraka oboljelih bolesnika u populaciji kojoj je test namijenjen). Ova shema testiranja ponovljena je 20 puta na dva modula GeneXpert za ukupno 42 pokretanja testova, što je dalo 20 pozitivnih i 22 negativna uzorka. Svih 20 pozitivnih uzoraka ispravno je prijavljeno kao pozitivni na HPV 16, a sva 22 negativna uzorka ispravno su prijavljena kao negativni na HPV.

22 Reference

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: Centri za kontrolu i prevenciju bolesti. Preuzeto 4. siječnja 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. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (najnovije izdanje)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (najnovije izdanje)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Popisa oznaka obavijesti, Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ (izmjena Uredbe (EZ) br. 1907/2006).
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. *U 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.

23 Lokacija sjedišta tvrtke Cepheid

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Telefaks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

24 Tehnička pomoć

Prije nego što se obratite Tehničkoj podršci društva Cepheid, prikupite sljedeće podatke:

- naziv proizvoda
- broj serije
- serijski broj instrumenta
- poruke o greškama (ako postoje)
- verzija softvera i, ako je primjenjivo, broj servisne oznake računala.

Tehnička podrška u Sjedinjenim Državama

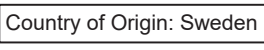
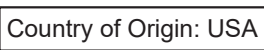
Telefon: + 1 888 838 3222 E-pošta: techsupport@cepheid.com

Tehnička podrška u Francuskoj

Telefon: + 33 563 825 319 E-pošta: support@cepheideurope.com

Informacije o kontaktu za sve urede tehničke podrške tvrtke Cepheid dostupne su na našoj web-stranici: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Ne upotrebljavati višekratno
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Država proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Rok valjanosti
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik
	Zemlja porijekla: Švedska
	Zemlja porijekla: Sjedinjene Američke Države



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Sažetak i objašnjenje	Uklonjen je sadržaj specifičan za UKCA.
Isporučeni materijal	Pojašnjeno je životinjsko podrijetlo stabilizatora proteina koji se upotrebljava u proizvodu.
Test/reagens	Uklonjen je sadržaj specifičan za UKCA.
Kemijske opasnosti	Uklonjen je sadržaj specifičan za UKCA.
Kontrola kvalitete	Ispravljena tiskarska pogreška.
Tumačenje rezultata	Ispravljena napomena nakon tablice 1 koja se odnosi na testove.
Klinička učinkovitost	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA u tekstu nakon tablice 5. Ažurirane tablice 6, 7, 8, 9 i 10 kako bi se uskladile s revidiranim izvješćem o kliničkom ispitivanju R082B.
Analitička specifičnost	Ispravljeno oblikovanje u tablici 15.
Lokacija sjedišta tvrtke Cepheid	Uklonjena je adresa europskog sjedišta.
Tehnička pomoć	Uklonjen je sadržaj specifičan za UKCA.
Tablica simbola	Dodani su simboli za zemlju podrijetla: Švedska i Sjedinjene Američke Države. Ažurirani simboli u skladu s EN ISO 15223:1-2021.