

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Petunjuk Penggunaan



Pernyataan Merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta

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[®], logo Cepheid, GeneXpert[®], dan Xpert[®] adalah merek-merek dagang Cepheid, terdaftar di Amerika Serikat dan negara-negara lain.

Semua merek dagang lain merupakan hak milik dari pemiliknya masing-masing.

PEMBELIAN PRODUK INI MEMBERIKAN KEPADA PEMBELI HAK YANG TIDAK DAPAT DIALIHKAN UNTUK MENGGUNAKANNYA SESUAI DENGAN PETUNJUK PENGGUNAAN INI. TIDAK ADA HAK LAIN YANG DIBERIKAN SECARA TEGAS, SECARA TERSIRAT, ATAU DENGAN ESTOPEL. SELANJUTNYA, TIDAK ADA HAK UNTUK MENJUAL KEMBALI YANG DIBERIKAN BERSAMA PEMBELIAN PRODUK INI.

© 2014–2025 Cepheid.

Lihat Bagian 26 Riwayat Revisi untuk mengetahui deskripsi perubahan.

Xpert[®] HPV

Hanya untuk penggunaan diagnostik *in vitro*.

1 Nama Terdaftar

Xpert[®] HPV

2 Nama Umum atau Biasa

Uji Xpert HPV

3 Tujuan Penggunaan

Uji Xpert HPV merupakan uji kualitatif *in vitro* untuk mendeteksi regio E6/E7 dari genom DNA virus Human Papillomavirus (HPV) berisiko tinggi pada spesimen pasien. Uji ini melakukan amplifikasi multipleks terhadap DNA target dengan Reaksi Rantai Polimerase (PCR) waktu nyata untuk 14 tipe HPV risiko tinggi dalam satu kali analisis. Xpert HPV secara spesifik mengidentifikasi tipe HPV 16 dan HPV 18/45 dalam dua saluran deteksi yang berbeda, dan melaporkan 11 tipe risiko tinggi lainnya (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, dan 68) dalam hasil gabungan. Spesimen dibatasi pada sel serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt[®] (Hologic Corp.). Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt dan telah diberi perlakuan awal dengan Asam Asetat Glasial (GAA) untuk melisis kelebihan sel darah merah guna peninjauan sitologi juga telah divalidasi untuk digunakan dengan uji Xpert HPV.

Indikasi untuk uji Xpert HPV:

- Uji Xpert HPV dapat digunakan dengan spesimen Pap untuk menilai ada atau tidak adanya tipe HPV risiko tinggi. Informasi ini, bersama dengan penilaian dokter atas riwayat medis pasien, faktor risiko lain, dan pedoman profesional, dapat digunakan untuk memandu penatalaksanaan pasien.
- Uji Xpert HPV dapat digunakan dengan spesimen Pap untuk menilai ada atau tidak adanya HPV genotipe 16 dan 18/45. Informasi ini, bersama dengan penilaian dokter atas riwayat medis pasien, faktor risiko lain, dan pedoman profesional, dapat digunakan untuk memandu penatalaksanaan pasien.

4 Ringkasan dan Uraian

Infeksi persisten dengan HPV risiko tinggi adalah penyebab utama kanker serviks dan merupakan prekursor untuk neoplasia intraepitel serviks (CIN, cervical intraepithelial neoplasia). Keberadaan HPV telah dikaitkan dengan lebih dari 99% kanker serviks di seluruh dunia.¹ HPV adalah virus DNA untai ganda tak berselubung yang berukuran kecil, dengan genom sekitar 8.000 nukleotida. Terdapat lebih dari 150 jenis HPV, dan sekitar 40 jenis HPV yang dapat menginfeksi mukosa anogenital manusia.² Namun, hanya sebagian dari sekitar 14 jenis ini yang dianggap berisiko tinggi untuk perkembangan kanker serviks dan lesi prekursorinya. Temuan terbaru menunjukkan bahwa uji skrining dan protokol berbasis DNA HPV risiko tinggi yang spesifik untuk setiap tipe harus berfokus pada HPV tipe 16, 18, dan 45.³ Secara global, HPV tipe 16, 18, dan 45 ditemukan pada 75% dari semua karsinoma skuamosa, dan terbukti terkait dengan sekitar 80% dari semua kanker serviks invasif.^{4,5}

Catatan Dalam publikasi ini “HPV” atau “HR HPV” berarti “HPV risiko tinggi,” kecuali dinyatakan berbeda.

5 Prinsip Prosedur

Uji Xpert HPV merupakan uji otomatis untuk deteksi kualitatif dan diferensiasi DNA HPV. Uji ini dilakukan pada Sistem-sistem Instrumen GeneXpert Cepheid.

Sistem-sistem Instrumen GeneXpert mengotomatiskan dan memadukan pemrosesan sampel, lisis sel, pemurnian, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi urutan target dalam sampel klinis menggunakan PCR waktu-nyata. Sistem-sistem terdiri atas instrumen, komputer pribadi, dan perangkat lunak yang telah dipasang untuk menjalankan uji dan melihat hasil. Sistem-sistem membutuhkan penggunaan kartrid GeneXpert sekali pakai langsung buang yang menampung reagensia PCR, mewadahi sampel, dan menjalankan pemrosesan PCR. Karena kartrid swakandung, kontaminasi silang antara sampel diminimalkan. Untuk mendapatkan deskripsi lengkap tentang sistem, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity* yang sesuai.

Uji Xpert HPV dilengkapi dengan reagensia untuk deteksi HPV risiko tinggi. Uji Xpert HPV dirancang untuk digunakan dengan spesimen serviks yang dikumpulkan dalam PreservCyt dengan alat yang menyerupai sapu atau kombinasi kuas/spatula endoserviks. Metode spesimen serviks yang diberi perlakuan awal dengan metode Asam Asetat Glasial (GAA) juga dapat digunakan. Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt telah divalidasi untuk digunakan dengan Uji Xpert HPV. Ikuti petunjuk produsen tentang pengumpulan dan penanganan spesimen serviks.

Kontrol Kelayakan Sampel (SAC, Sample Adequacy Control), dan Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control) juga disertakan dalam kartrid. Reagensia SAC mendeteksi adanya satu salinan gen manusia dan memantau apakah spesimen mengandung sel manusia dalam jumlah yang memadai untuk menjalankan penilaian kualitatif status HPV. PCC memverifikasi rehidrasi reagensia, pengisian tabung PCR dalam kartrid, integritas probe, dan kestabilan pewarna.

Saluran mengandung primer dan probe untuk deteksi genotipe spesifik atau hasil kumpulan sebagai berikut: “SAC; Primer” (“SAC; Primary”) untuk Kontrol Kelayakan Sampel, “HPV 16; Primer” (“HPV 16; Primary”) untuk HPV 16, “HPV 18_45; Primer” (“HPV 18_45; Primary”) untuk hasil kumpulan HPV 18/45, “P3; Primer” (“P3; Primary”) untuk hasil kumpulan dari HPV tipe 31, 33, 35, 52, atau 58, “P4; Primer” (“P4; Primary”) untuk hasil kumpulan HPV tipe 51 atau 59, dan “P5; Primer” (“P5; Primary”) untuk hasil kumpulan HPV tipe 39, 56, 66, atau 68. Untuk contoh legenda asai, lihat Gambar 5.

6 Reagensia dan Instrumen

6.1 Bahan yang Disediakan

Kit Xpert HPV (GXHPV-CE-10) berisi cukup reagen untuk memproses 10 sampel kontrol mutu dan/atau spesimen.

Kit berisi hal berikut:

Kartrid Xpert HPV dengan tabung reaksi terintegrasi	10
- Manik 1 dan 2 (beku kering) - Reagen Penyangga	Masing-masing 1 per kartrid 2,0 mL per kartrid
Pipet transfer (1 mL)	10
CD	1
- Assay Definition Files (ADF) - Petunjuk untuk mengimpor ADF ke dalam perangkat lunak GeneXpert - Petunjuk Penggunaan (Lembar Kemasan)	

Catatan Lembar Data Keselamatan (LDK) tersedia di www.cepheid.com atau www.cepheidinternational.com di tab **DUKUNGAN**.

Catatan Penstabil protein asal sapi dalam manik-manik pada produk ini diproduksi dan dibuat secara eksklusif dari plasma sapi yang bersumber dari Amerika Serikat. Tidak ada protein ruminansia atau protein hewani lain yang diberikan kepada hewan tersebut; hewan tersebut lulus dalam pengujian ante- dan post-mortem. Selama pemrosesan, tidak ada pencampuran bahan dengan bahan dari hewan lain.

6.2 Penyimpanan dan Penanganan

- Simpan kartrid dan reagensia Xpert HPV pada suhu 2–28 °C.
- Jangan membuka penutup kartrid hingga siap melakukan uji. Gunakan kartrid dalam 30 menit setelah membuka penutup kartrid.
- Jangan menggunakan reagensia atau kartrid yang sudah melewati tanggal kedaluwarsa.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah bocor.

6.3 Bahan yang Dibutuhkan tetapi Tidak Disediakan

- Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam PreservCyt dengan alat yang menyerupai sapu atau kombinasi kuas/spatula endoserviks
- GeneXpert Dx System atau GeneXpert Infinity System (nomor katalog bervariasi sesuai konfigurasi): Instrumen GeneXpert, komputer, pemindai barcode, Panduan Operator.
 - GeneXpert Dx System: Perangkat lunak versi 4.3 atau lebih tinggi.
 - Sistem GeneXpert Infinity-80 dan Infinity-48: Perangkat lunak Xpertise versi 6.1 atau lebih tinggi.
- Panduan operator GeneXpert Instrument System yang tepat
- Printer (Jika dibutuhkan printer, hubungi Dukungan Teknis Cepheid untuk mengatur pembelian printer yang disarankan.)

7 Peringatan dan Kewaspadaan

7.1 Umum

- Hanya untuk penggunaan diagnostik *in vitro*.
- Mikroorganisme patogenik, termasuk virus hepatitis dan virus imunodefisiensi manusia (HIV), mungkin ada di dalam sampel klinis. Perlakukan semua sampel biologi, termasuk kartrid bekas, sebagai bahan yang mampu menjangkitkan agen yang menular. Karena sering kali tidak mungkin untuk mengetahui mana di antaranya yang bersifat menular, semua sampel biologis harus diperlakukan dengan langkah pencegahan standar. Pedoman untuk penanganan sampel tersedia dari U.S. Center for Disease Control and Prevention dan Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7}
- Ikuti prosedur keamanan institusi Anda saat bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologi.
- Spesimen biologis, alat pemindahan, dan kartrid bekas harus dianggap berpotensi menularkan agen infeksius, sehingga memerlukan penerapan tindakan pencegahan standar. Ikuti prosedur limbah lingkungan institusi Anda untuk pembuangan dengan benar kartrid bekas dan reagen tidak terpakai. Berbagai bahan ini dapat menunjukkan karakteristik limbah kimia berbahaya yang membutuhkan prosedur pembuangan spesifik nasional atau regional. Jika peraturan nasional atau regional tidak menyediakan arahan yang jelas mengenai pembuangan yang benar, spesimen biologis dan kartrid bekas harus dibuang sesuai pedoman penanganan dan pembuangan limbah medis WHO [World Health Organization/Organisasi Kesehatan Dunia].
- Praktik laboratorium yang baik dan mengganti sarung tangan di antara penanganan spesimen pasien disarankan untuk menghindari kontaminasi spesimen.

7.2 Pengumpulan, Pemindahan, dan Penyimpanan Spesimen

• Pengumpulan Spesimen

Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt telah divalidasi untuk digunakan dengan uji Xpert HPV. Ikuti petunjuk produsen tentang pengambilan spesimen serviks.

• Pemindahan Spesimen

Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt dapat dikirimkan pada suhu 2–30 °C. Pengangkutan spesimen HPV harus mematuhi peraturan nasional, federal, negara bagian, dan lokal yang berlaku untuk pengangkutan agen etiologis.⁸

• Penyimpanan Spesimen

Spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt dapat disimpan pada suhu 2–30 °C selama maksimum enam bulan setelah tanggal pengumpulan.

7.3 Uji/Reagen

- Jangan mengganti reagen Xpert HPV dengan reagen lain.
- Jangan membuka penutup kartrid Xpert HPV hingga Anda siap untuk menambahkan sampel selama pengujian.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah terjatuh setelah dikeluarkan dari kemasannya.
- Jangan mengocok kartrid. Mengocok atau menjatuhkan kartrid setelah membuka kartrid dapat memberikan hasil yang tidak valid.
- Jangan pasang label ID sampel pada penutup kartrid atau pada label kode batang.
- Jangan menggunakan kartrid jika tabung reaksinya sudah rusak.
- Setiap kartrid Xpert HPV sekali pakai digunakan untuk memproses satu pengujian. Jangan gunakan kembali kartrid yang sudah diproses.
- Kenakan sarung tangan dan jas laboratorium yang bersih. Ganti sarung tangan antara pemrosesan setiap sampel.
- Jika terjadi kontaminasi area kerja atau peralatan dengan sampel atau kontrol, bersihkan area yang terkontaminasi secara menyeluruh menggunakan larutan pemutih klorin rumah tangga dengan pengenceran 1:10, kemudian lanjutkan dengan larutan etanol 70% atau larutan isopropanol 70%. Keringkan permukaan area kerja sepenuhnya sebelum melanjutkan proses berikutnya.

8 Bahaya Kimia^{9,10}

Bahan-bahan tersebut tidak dianggap berbahaya menurut direktif Uni Eropa untuk klasifikasi dan pelabelan zat atau campuran, maupun menurut Sistem Harmonisasi Global (GHS) untuk klasifikasi dan pelabelan zat atau campuran.

9 Prosedur

Sebelum memulai prosedur ini, pastikan bahwa instrumen GeneXpert berjalan dengan perangkat lunak GeneXpert Dx versi 4.3 atau lebih tinggi atau perangkat lunak Xpertise versi 6.1 atau lebih tinggi.

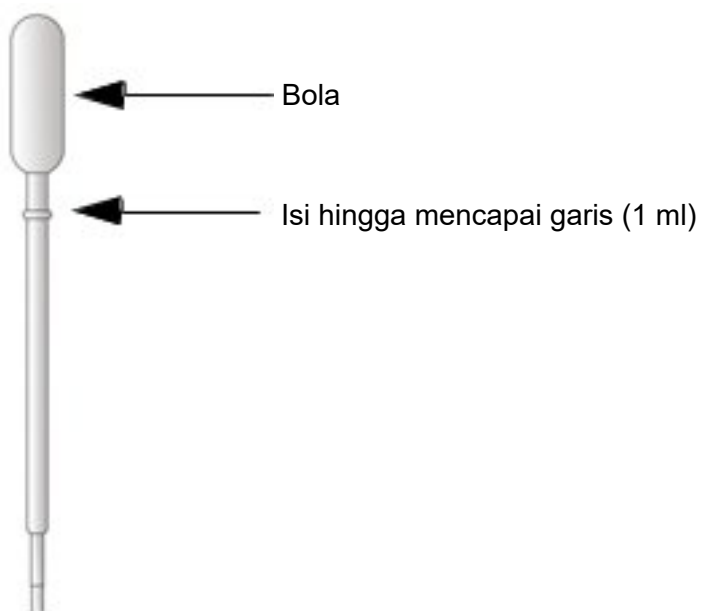
Penting Mulai uji dalam 30 menit setelah membuka penutup kartrid.

9.1 Menyiapkan Kartrid

Untuk menambahkan sampel ke kartrid Xpert HPV:

1. Dapatkan item-item berikut:
 - Kartrid Xpert HPV.
 - Pipet transfer (disediakan). Garis pada pipet menandakan volume pengisian 1 mL.
 - Sampel uji yang sudah dikumpulkan dan diberi label yang sesuai.
2. Periksa apakah ada kerusakan pada kartrid uji. Jika rusak, jangan digunakan.
3. Buka penutup kartrid.
4. Campurkan sampel dengan membalik perlahan vial sampel sebanyak 8 hingga 10 kali, atau dengan memutar menggunakan pencampur vorteks pada kecepatan setengah secara terus-menerus selama 5 detik.
5. Buka pembungkus pipet transfer.
6. Buka penutup vial sampel, tekan bola pipet transfer, masukkan pipet ke dalam vial, dan lepaskan bola untuk mengisi pipet transfer hingga garis 1 mL. Lihat Gambar 1. Pastikan bahwa pipet terisi, dan tidak ada gelembung udara.

Penting Hindari menambahkan mukus berlebihan ke kartrid.



Gambar 1. Pipet Transfer dan Tanda Pengisian

7. Keluarkan isi pipet ke dalam ruang sampel kartrid. Lihat Gambar 2.



Gambar 2. Kartrid Xpert HPV (Tampak Atas)

8. Tutup penutup kartrid.

9.2 Memulai Uji

Penting Sebelum memulai uji, pastikan bahwa Assay Definition Files (ADF) Xpert HPV telah diimpor ke dalam perangkat lunak. Bagian ini mencantumkan langkah-langkah dasar untuk menjalankan uji. Untuk petunjuk terperinci, lihat Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx atau Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity.

Catatan Langkah-langkah yang Anda ikuti dapat berbeda jika administrator sistem mengubah alur kerja default sistem.

Bagian ini mencantumkan langkah-langkah default untuk mengoperasikan Sistem GeneXpert. Untuk petunjuk terperinci, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang sedang digunakan.

1. Hidupkan Sistem Instrumen GeneXpert:

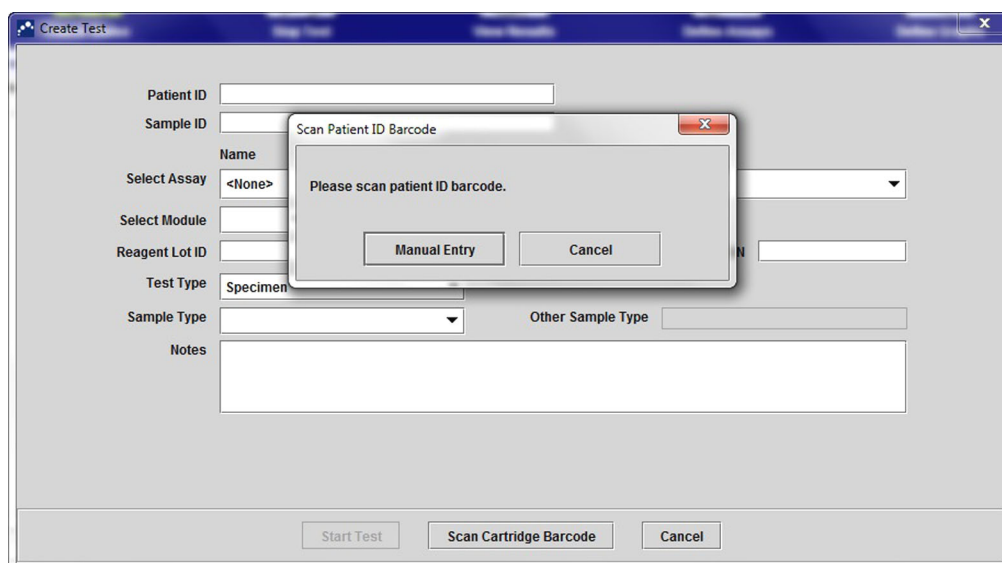
- Jika menggunakan instrumen GeneXpert Dx, pertama hidupkan instrumen, lalu hidupkan komputer. Perangkat lunak GeneXpert akan berjalan secara otomatis atau perlu dijalankan dengan mengklik dua kali ikon pintasan perangkat lunak GeneXpert Dx pada Windows® desktop.

atau

- Jika menggunakan instrumen GeneXpert Infinity, hidupkan instrumen. Perangkat lunak GeneXpert akan berjalan secara otomatis atau perlu dijalankan dengan mengklik dua kali ikon pintasan perangkat lunak Xpertise pada Windows desktop.

2. Masuk ke perangkat lunak Sistem Instrumen GeneXpert menggunakan nama pengguna dan kata sandi Anda.

3. Di jendela Sistem GeneXpert, klik **Buat Uji** (GeneXpert Dx) atau klik **Pesanan** lalu **Pesan Uji** (Infinity). Jendela Buat Uji akan muncul. Lihat Gambar 3.



Gambar 3. Jendela Buat Uji GeneXpert Dx

4. Pindai atau ketik ID Pasien (opsional). Pastikan ID Pasien sudah diketik dengan benar. ID Pasien dikaitkan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela Lihat Hasil.
5. Pindai atau ketik ID Sampel. Pastikan bahwa Sample ID (ID Sampel) diketik dengan benar. ID Sampel dikaitkan dengan hasil tes dan ditampilkan di jendela Lihat Hasil serta semua laporan. Kotak dialog Pindai Kartrid muncul.
6. Pindai barcode pada kartrid Xpert HPV. Jendela Buat Uji akan muncul. Dengan menggunakan informasi kode batang, perangkat lunak secara otomatis mengisi kotak untuk kolom berikut: Pilih Assay (Asai), Reagent Lot ID (ID Lot Reagen), Cartridge SN (Nomor Seri Kartrid), dan Expiration Date (Tanggal Kedaluwarsa).

Catatan Jika barcode pada kartrid Xpert HPV tidak dapat dipindai, maka ulangi uji dengan kartrid baru mengikuti prosedur pada Bagian 14. Prosedur Uji Ulang.

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

Gambar 4. Jendela Buat Uji GeneXpert Dx dengan Menu Tarik-turun Pilih Asai

7. Dari menu tarik-turun **Pilih Asai** (lihat Gambar 4), pilih Assay Definition File (ADF) yang sesuai untuk uji HPV yang dipesan.

Uji Xpert HPV dapat dikonfigurasi untuk menggunakan salah satu dari tiga ADF sebagai pengaturan bawaan, sesuai kebijakan laboratorium. Permintaan klinisi untuk uji refleksi genotipe HPV 16 atau HPV 18/45, dapat diorder di bawah uji spesifik genotipe HPV, atau jika diindikasikan, dijalankan sebagai bagian dari uji risiko tinggi dan genotipe lengkap.

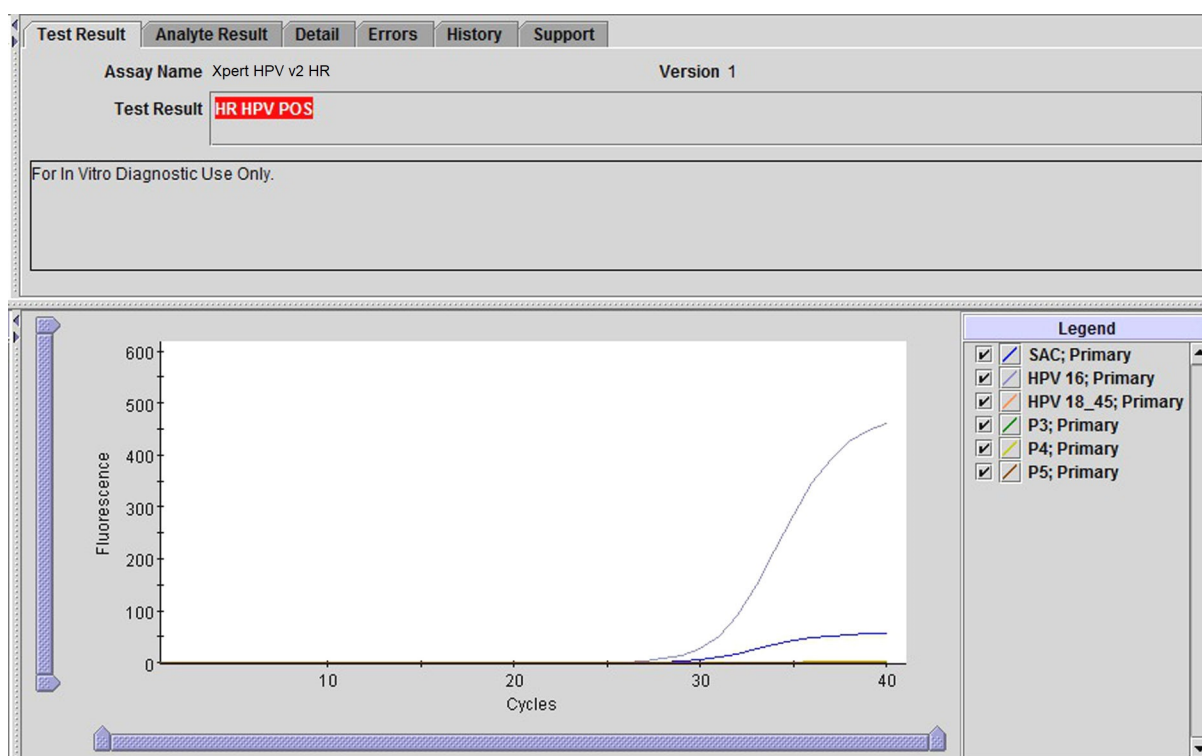
- Uji HPV risiko tinggi saja: Pilih **Xpert HPV HR** untuk menampilkan hasil positif atau negatif secara keseluruhan terhadap keberadaan salah satu dari 14 tipe HPV risiko tinggi yang terdeteksi. Contohnya ditunjukkan pada Gambar 5.
- Uji genotipe HPV 16, 18/45: Pilih **Xpert HPV 16_18-45** untuk menampilkan hasil positif atau negatif untuk:
 - genotipe HPV 16, dan untuk
 - HPV 18 atau HPV 45.

Hasil spesifik dari semua tipe HPV lain tidak dikumpulkan serta tidak ditampilkan. Contohnya ditunjukkan pada Gambar 6.

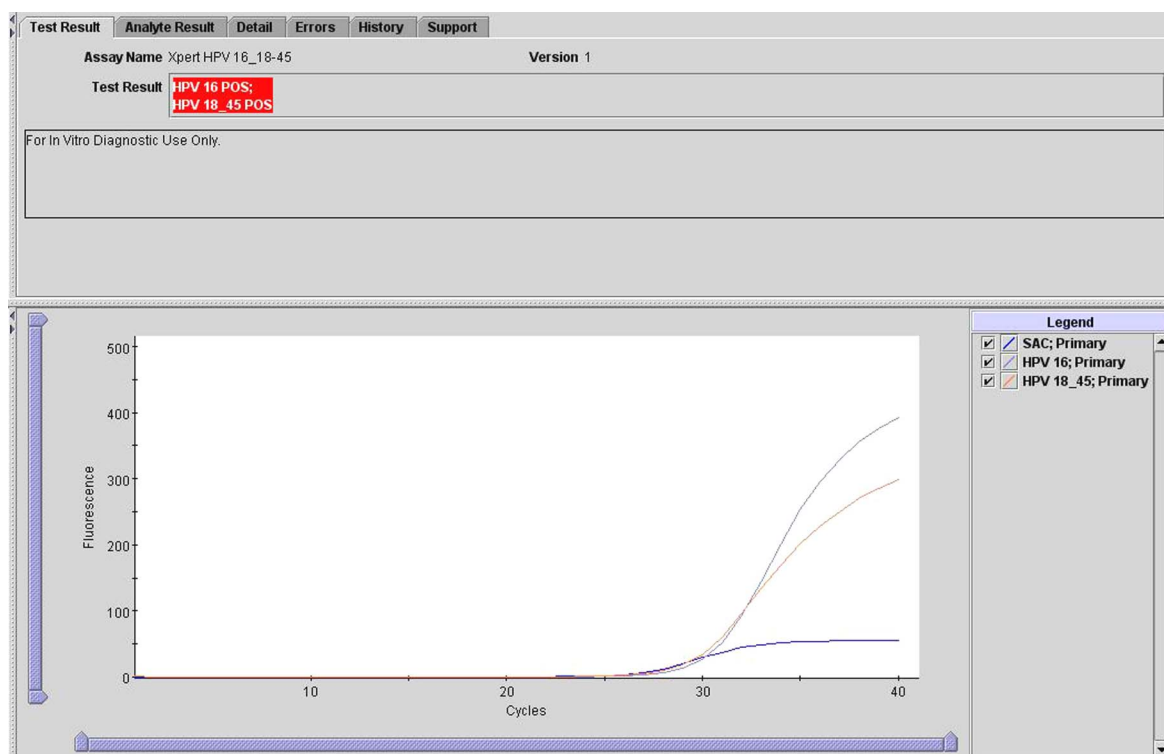
- Gabungan uji genotipe HPV risiko tinggi dan HPV: Pilih **Xpert HPV HR_16_18-45** untuk menampilkan hasil positif atau negatif untuk HPV 16, HPV 18/45, serta keberadaan tipe mana pun di antara 11 tipe risiko tinggi lain yang tersisa sebagai "HR HPV lainnya." Contohnya ditunjukkan pada Gambar 7.

Catatan

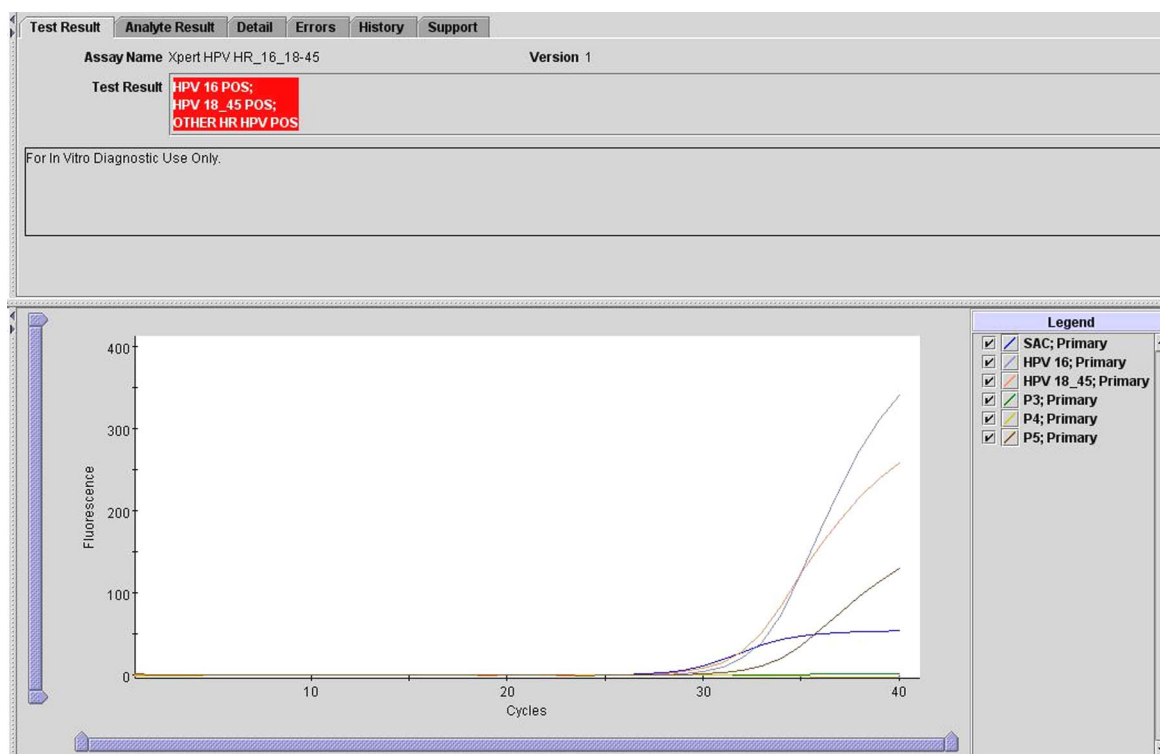
Hanya hasil uji untuk uji yang dipilih pada langkah ini yang akan dikumpulkan setelah uji dimulai. Data yang tidak dikumpulkan tidak dapat dipulihkan.



Gambar 5. HPV HR Positif



Gambar 6. HPV 16_18-45 Positif



Gambar 7. HPV HR_16_18-45 Positif

8. Klik **Mulai Uji** (GeneXpert Dx) atau **Kirim** (Infinity). Masukkan kata sandi Anda, jika diminta.
 9. Untuk Sistem GeneXpert Infinity, tempatkan kartrid pada sabuk konveyor. Kartrid akan dimuat secara otomatis, uji akan dijalankan, dan kartrid yang sudah digunakan akan dipindahkan ke wadah limbah.
- atau

Untuk Instrumen GeneXpert Dx:

- a. Buka pintu modul instrumen dengan lampu hijau berkedip dan muat kartrid.
- b. Tutup pintu. Uji dimulai dan lampu hijau berhenti berkedip. Saat uji selesai, lampu padam.
- c. Tunggu hingga sistem melepas kunci pintu sebelum membuka pintu modul dan mengeluarkan kartridnya.
- d. Kartrid yang telah digunakan harus dibuang ke dalam wadah limbah spesimen yang sesuai menurut praktik standar di institusi Anda.

Catatan Waktu hingga hasilnya diperoleh adalah sekitar 60 menit.

10 Melihat dan Mencetak Hasil

Untuk mendapatkan petunjuk terperinci mengenai cara melihat dan mencetak hasil, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*.

11 Kendali Mutu

Setiap uji mencakup Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC) dan Kontrol Kelayakan Sampel (SAC).

- **Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC):** Sebelum reaksi PCR dimulai, instrumen GeneXpert mengukur sinyal fluoresens dari probe untuk memantau rehidrasi manik, pengisian tabung reaksi, integritas probe, dan kestabilan pewarna. PCC lolos jika memenuhi kriteria penerimaan tervalidasi.
- **Kontrol Kelayakan Sampel (SAC):** Reagen SAC mendeteksi keberadaan satu salinan gen manusia yang ada dalam satu salinan per sel dan memantau apakah sampel mengandung DNA manusia.
- **Kontrol Eksternal:** Kontrol eksternal dapat digunakan sesuai dengan organisasi akreditasi setempat, provinsi, dan nasional, sebagaimana berlaku.

12 Interpretasi Hasil

Hasil diinterpretasikan oleh Sistem Instrumen GeneXpert dari sinyal fluoresens yang terukur dan algoritme perhitungan yang disematkan, serta ditampilkan pada tab Test Result (Hasil Uji) di jendela View Results (Lihat Hasil). Uji Xpert HPV memberikan hasil uji untuk target HPV, sesuai dengan hasil dan interpretasi yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Catatan Hanya hasil uji untuk pengujian yang dipilih yang akan dikumpulkan setelah pengujian dimulai.

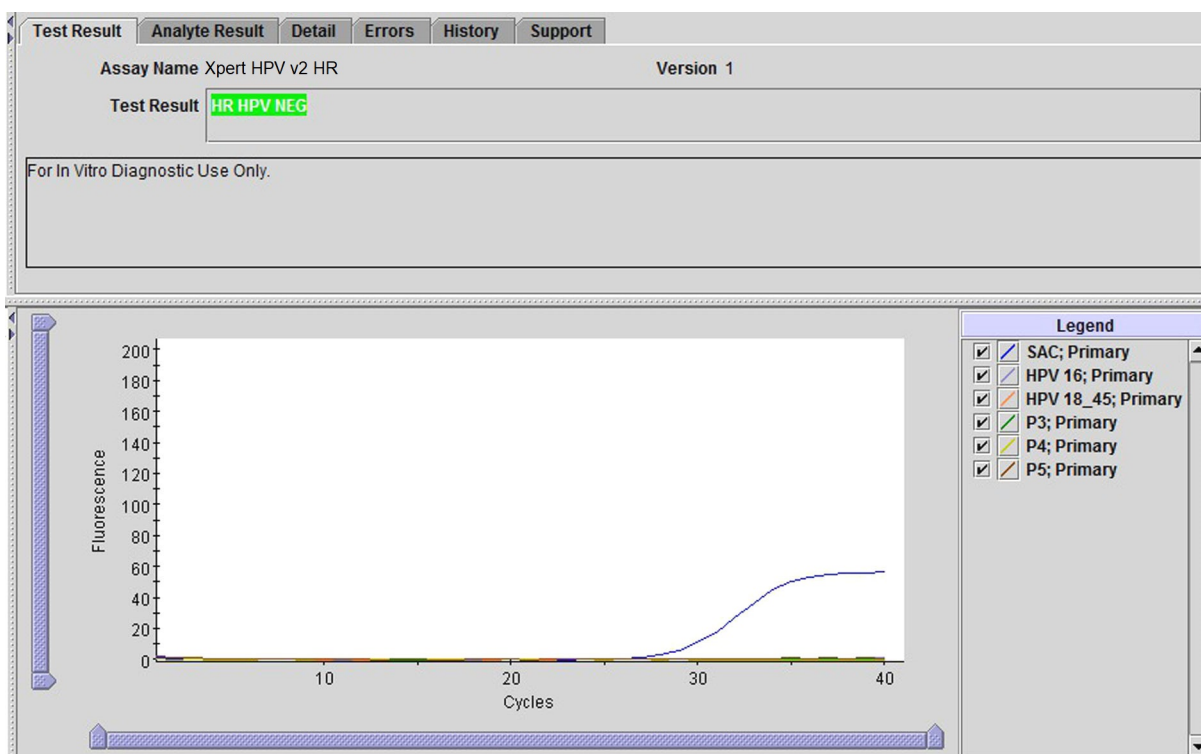
Tabel 1. Hasil dan Interpretasi Xpert HPV

Hasil	Interpretasi
HPV RISIKO TINGGI POSITIF Lihat Gambar 9.	DNA HPV risiko tinggi terdeteksi positif. • DNA HPV risiko tinggi yang ditarget mempunyai Ct di dalam rentang valid dan titik akhir fluoresens di atas pengaturan ambang batas. • SAC: Tidak berlaku. SAC diabaikan karena amplifikasi target HPV dapat bersaing dengan kontrol ini. • PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV 16 POS Lihat Gambar 11, Gambar 13, dan Gambar 16.	DNA HPV 16 terdeteksi positif. • DNA HPV 16 yang ditarget mempunyai Ct di dalam rentang valid dan titik akhir fluoresens di atas pengaturan ambang batas. • SAC: Tidak berlaku. SAC diabaikan karena amplifikasi target HPV dapat bersaing dengan kontrol ini. • PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV 18_45 POS Lihat Gambar 14 dan Gambar 16.	DNA HPV 18_45 terdeteksi positif. • DNA HPV 18/45 yang ditarget mempunyai Ct di dalam rentang valid dan titik akhir fluoresens di atas pengaturan ambang batas. • SAC: Tidak berlaku. SAC diabaikan karena amplifikasi target HPV dapat bersaing dengan kontrol ini. • PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV RISIKO TINGGI POSITIF LAINNYA Lihat Gambar 15 dan Gambar 16.	DNA HPV risiko tinggi lainnya terdeteksi positif. • DNA HPV risiko tinggi lain yang menjadi target memiliki nilai Ct dalam rentang yang valid dan titik akhir fluoresensi di atas batas ambang yang ditetapkan. • SAC: Tidak berlaku. SAC diabaikan karena amplifikasi target HPV risiko tinggi lain dapat bersaing dengan kontrol ini. • PCC: PASS (LULUS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.

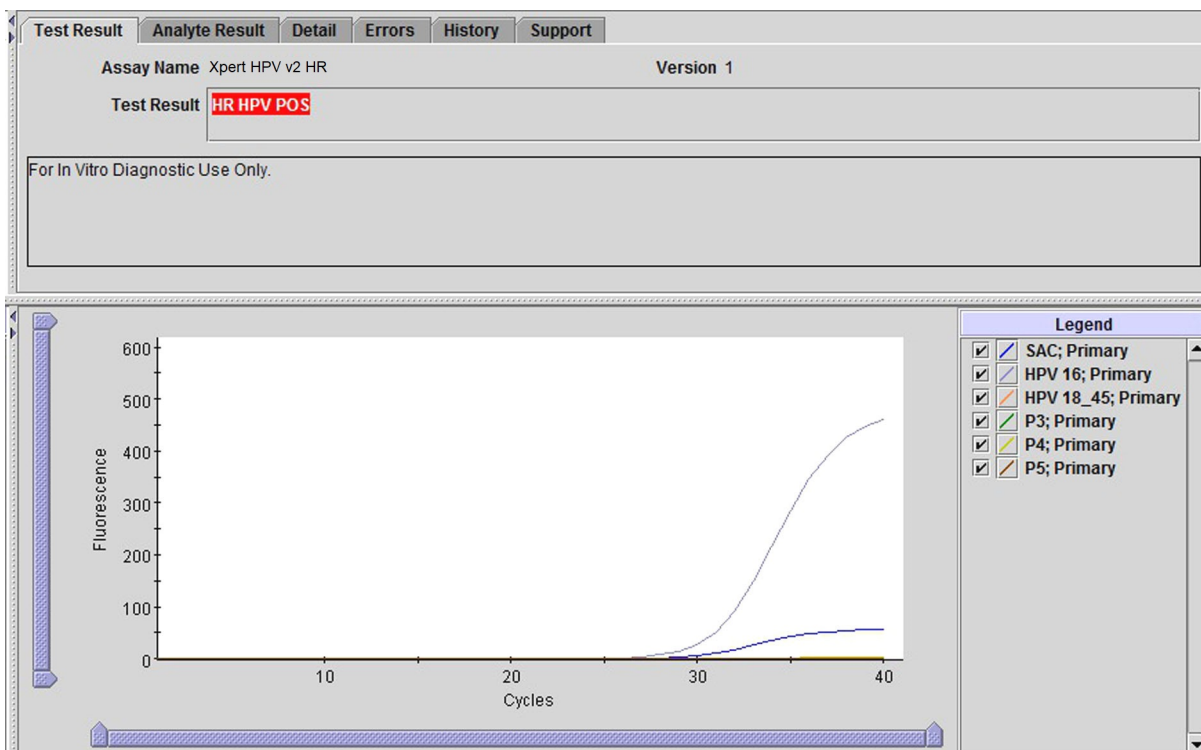
Hasil	Interpretasi
HPV RISIKO TINGGI NEG Lihat Gambar 8.	DNA HPV risiko tinggi berada di bawah tingkat batas deteksi. - DNA HPV risiko tinggi yang ditarget mempunyai Ct di luar rentang valid dan/atau titik akhir fluoresens di bawah pengaturan ambang batas. - SAC: LULUS; amplifikasi PCR terhadap target SAC memberikan nilai Ct dalam rentang yang valid dan titik akhir fluoresensi di atas batas ambang yang ditetapkan. - PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV 16 NEG Lihat Gambar 10, Gambar 12, Gambar 14, dan Gambar 15.	DNA HPV 16 berada di bawah tingkat batas deteksi. - DNA HPV 16 yang ditarget mempunyai Ct di luar rentang valid dan/atau titik akhir fluoresens di bawah pengaturan ambang batas. - SAC: LULUS; amplifikasi PCR terhadap target SAC memberikan nilai Ct dalam rentang yang valid dan titik akhir fluoresensi di atas batas ambang yang ditetapkan. - PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV 18_45 NEG Lihat Gambar 10, Gambar 11, Gambar 12, Gambar 13, dan Gambar 15.	DNA HPV 18-45 berada di bawah tingkat batas deteksi. - DNA HPV 18/45 yang ditarget mempunyai Ct di luar rentang valid dan/atau titik akhir fluoresens di bawah pengaturan ambang batas. - SAC: LULUS; amplifikasi PCR terhadap target SAC memberikan nilai Ct dalam rentang yang valid dan titik akhir fluoresensi di atas batas ambang yang ditetapkan. - PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
HPV RISIKO TINGGI NEGATIF LAINNYA Lihat Gambar 12, Gambar 13, dan Gambar 14.	DNA HPV risiko tinggi lainnya berada di bawah tingkat batas deteksi. - DNA HPV risiko tinggi lain yang ditarget mempunyai Ct di luar rentang valid dan/atau titik akhir fluoresens di bawah pengaturan ambang batas. - SAC: LULUS; amplifikasi PCR terhadap target SAC memberikan nilai Ct dalam rentang yang valid dan titik akhir fluoresensi di atas batas ambang yang ditetapkan. - PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
TIDAK VALID Lihat Gambar 17.	Ada atau tidak adanya DNA target HPV tidak dapat ditentukan. Ulangi uji sesuai petunjuk di Bagian 14. Prosedur Uji Ulang. - SAC: GAGAL; nilai Ct SAC tidak berada dalam rentang yang valid dan/atau titik akhir fluoresensi berada di bawah batas ambang yang ditetapkan. - PCC: LULUS; semua hasil pemeriksaan probe dinyatakan lulus.
KESALAHAN	Ada atau tidak adanya DNA target HPV tidak dapat ditentukan. Ulangi uji sesuai petunjuk di Bagian 14. Prosedur Uji Ulang. - SAC: TIDAK ADA HASIL - PCC: GAGAL*; semua atau salah satu hasil pemeriksaan probe dinyatakan gagal. * Jika pemeriksaan probe lulus, kesalahan disebabkan oleh batas tekanan maksimum yang melampaui rentang yang dapat diterima atau karena kegagalan komponen sistem.
TIDAK ADA HASIL	Ada atau tidak adanya DNA target HPV tidak dapat ditentukan. Ulangi uji sesuai petunjuk di Bagian 14. Prosedur Uji Ulang. TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) menandakan bahwa data yang dikumpulkan tidak cukup. Misalnya, operator menghentikan pengujian yang sedang berlangsung atau terjadi listrik padam. - HPV: TIDAK ADA HASIL - SAC: TIDAK ADA HASIL - PCC: TB (tidak berlaku)

Catatan

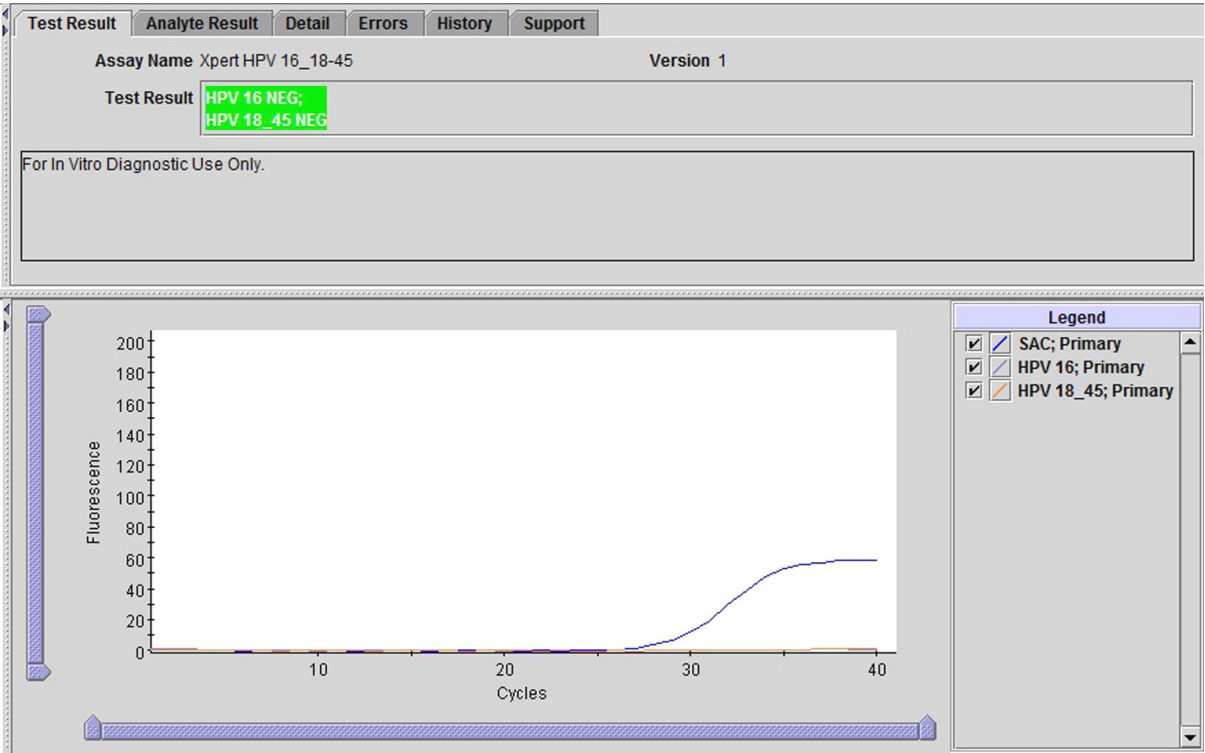
Tampilan layar yang ditunjukkan dalam bagian ini mencerminkan contoh penggunaan dengan ketiga uji tersebut. Gambar 8 dan Gambar 9 menggunakan Xpert HPV HR, Gambar 10 dan Gambar 11 menggunakan Xpert HPV 16_18-45, dan Gambar 12 hingga Gambar 14 menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45 dari menu tarik-turun. (Lihat Bagian 9.2. Memulai Uji dan menu tarik-turun yang digambarkan pada Gambar 4).



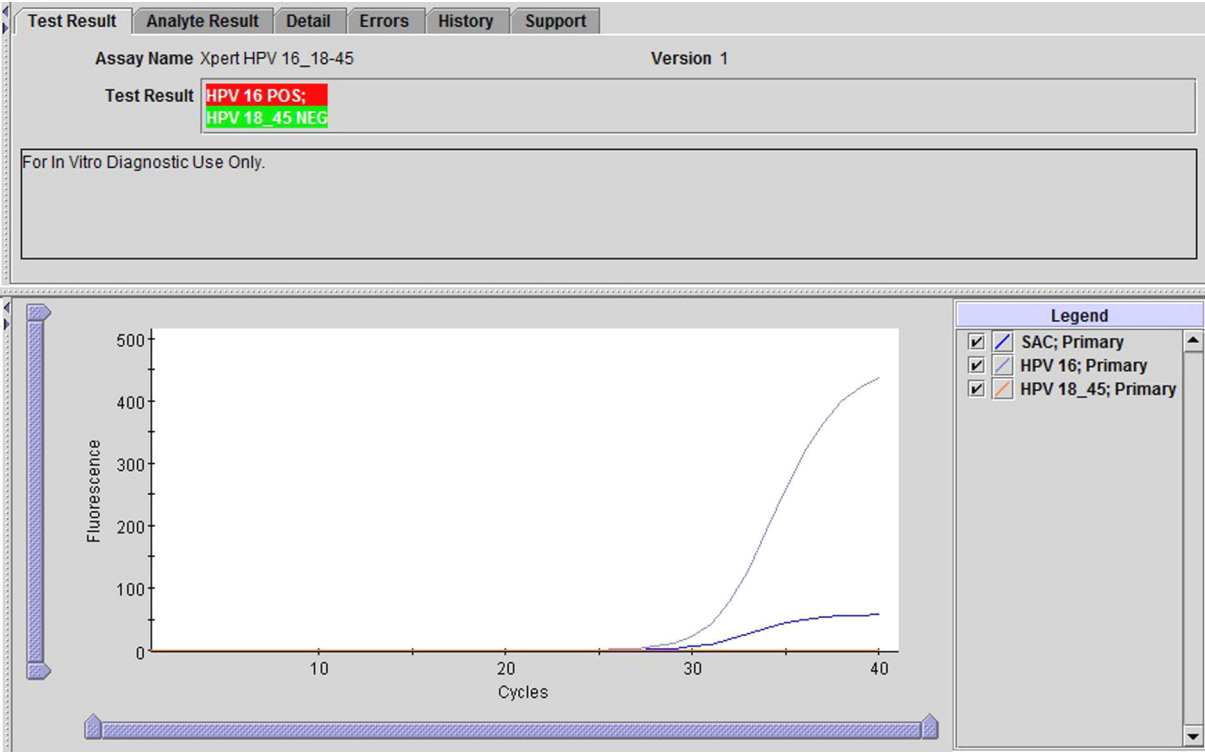
Gambar 8. HPV Risiko Tinggi Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR)



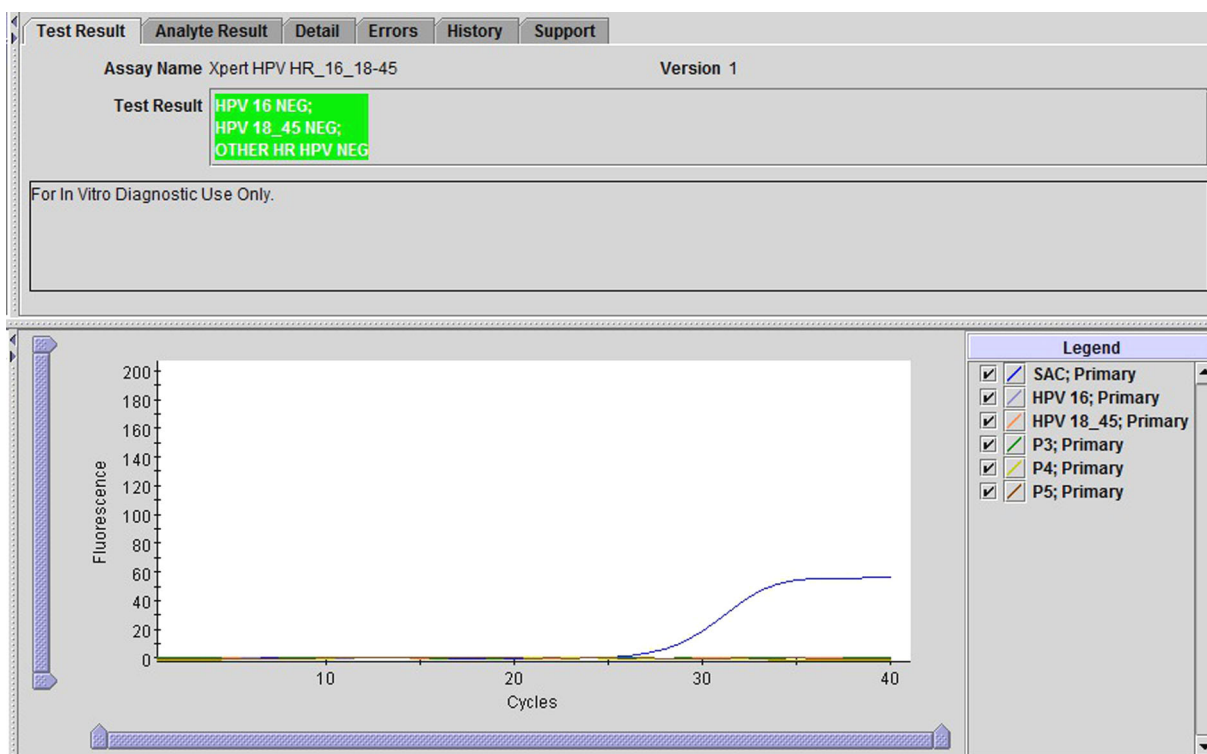
Gambar 9. HPV Risiko Tinggi Positif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR)



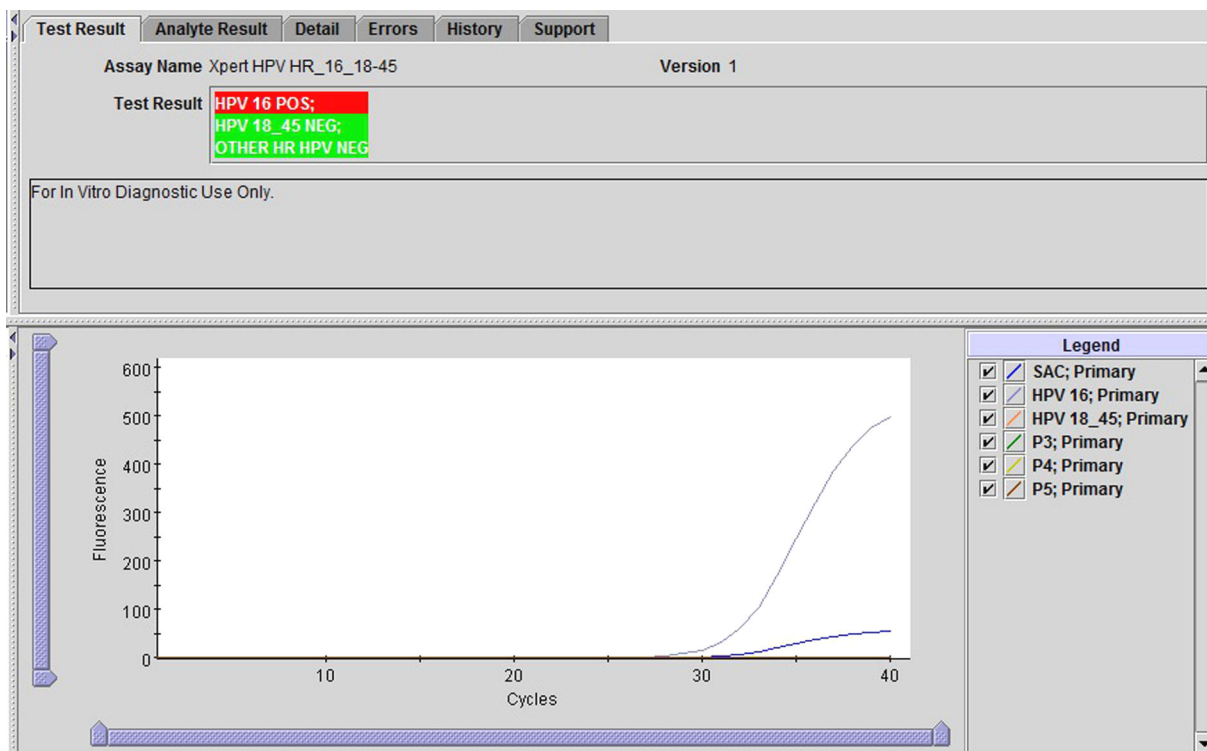
Gambar 10. HPV 16 Negatif; HPV 18-45 Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV 16_18-45)



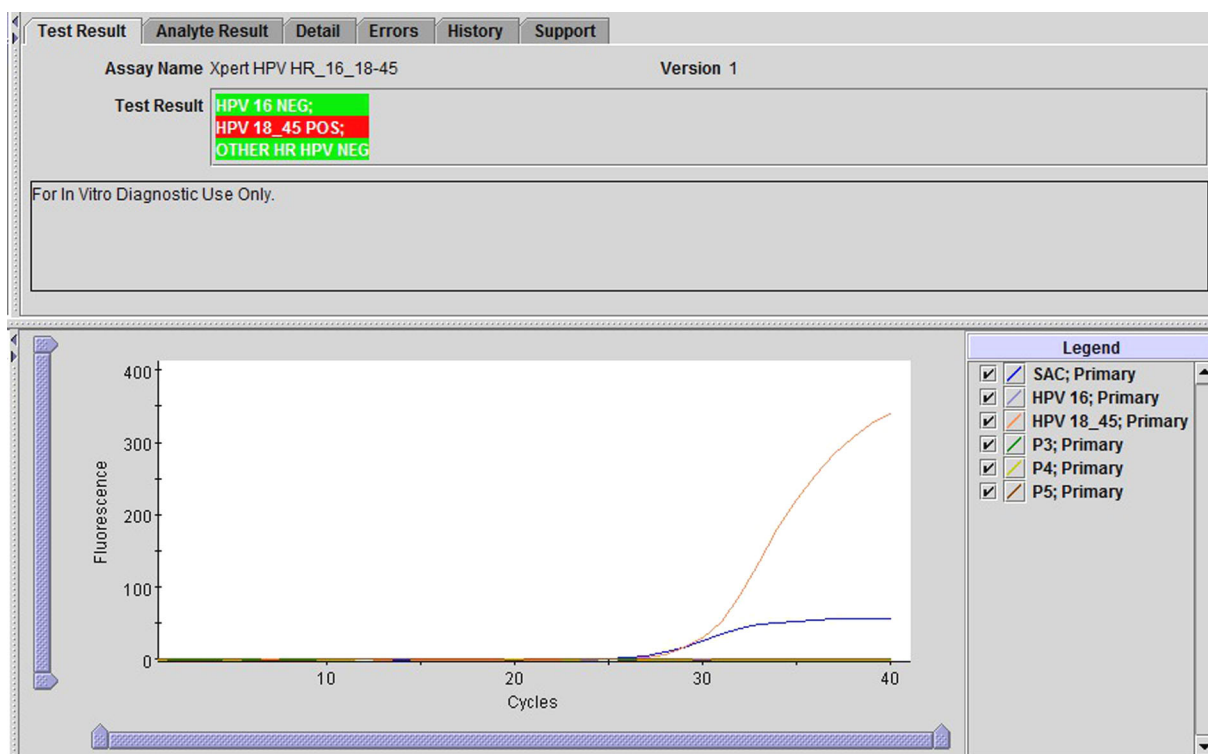
Gambar 11. HPV 16 Positif; HPV 18-45 Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV 16_18-45)



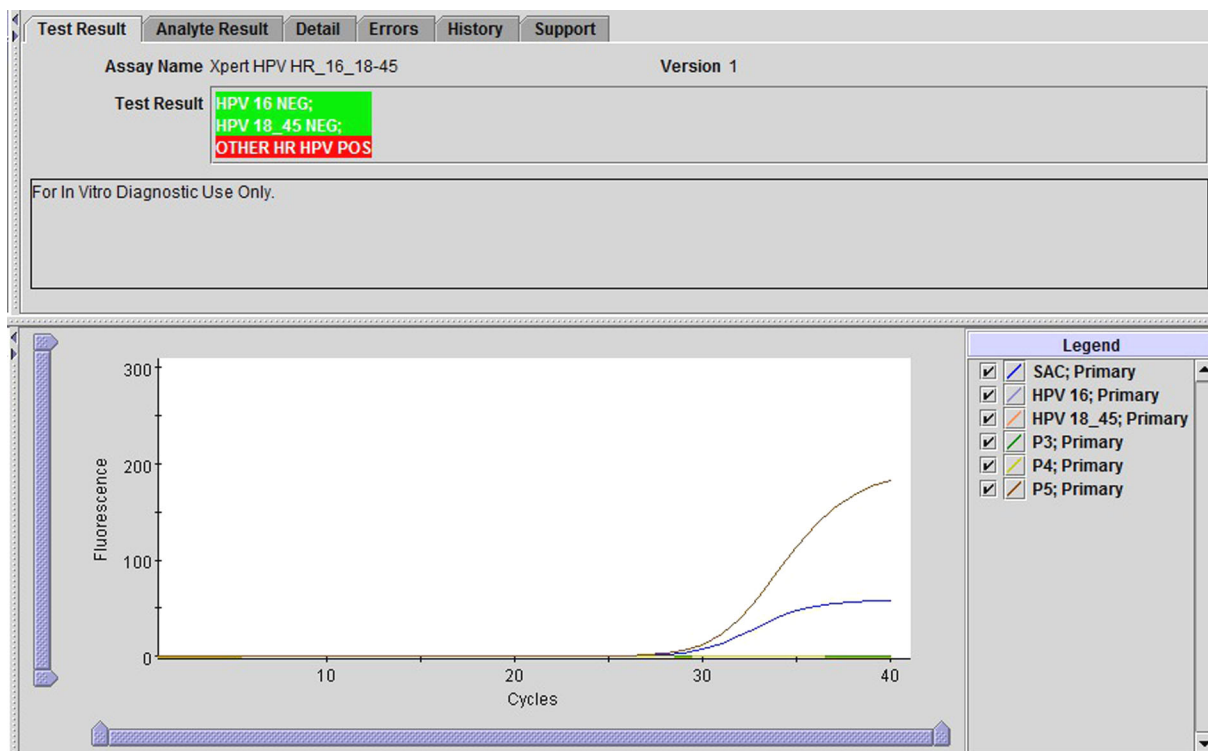
Gambar 12. HPV 16 Negatif; HPV 18-45 Negatif; HPV Risiko Tinggi Lain Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)



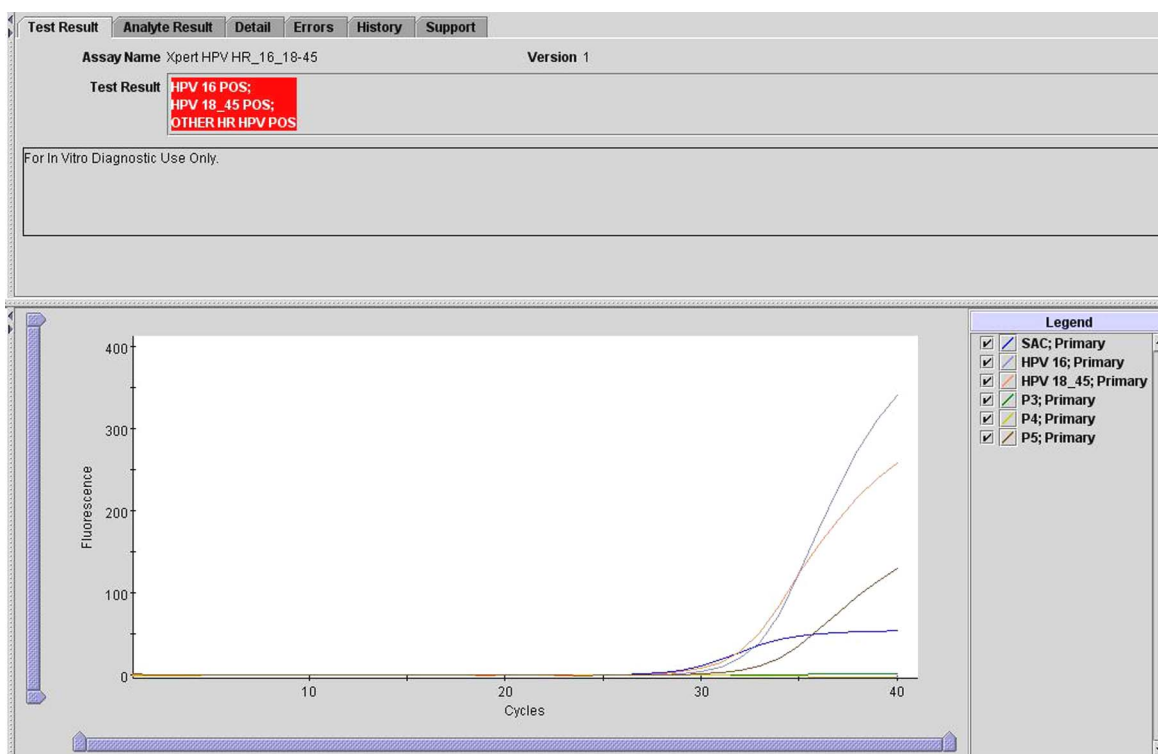
Gambar 13. HPV 16 Positif; HPV 18-45 Negatif; HPV Risiko Tinggi Lain Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)



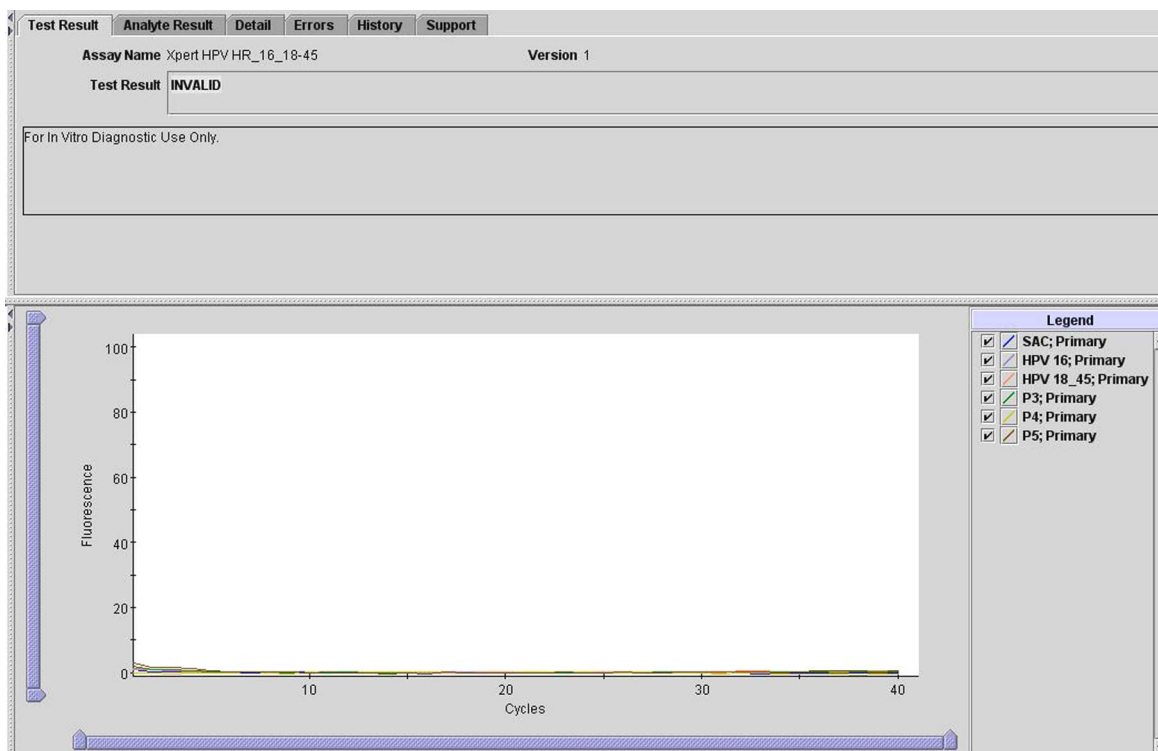
Gambar 14. HPV 16 Negatif; HPV 18-45 Positif; HPV Risiko Tinggi Lain Negatif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)



Gambar 15. HPV 16 Negatif; HPV 18-45 Negatif; HPV Risiko Tinggi Lain Positif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)



Gambar 16. HPV 16 Positif, HPV 18-45 Positif; HPV Risiko Tinggi Lain Positif (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)



Gambar 17. HPV HR_16_18-45 Tidak Valid (Hasil Menggunakan Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Alasan untuk Mengulangi Uji

Jika terjadi salah satu hasil uji berikut, ulangi uji sesuai dengan petunjuk di Bagian 14. Prosedur Uji Ulang.

- Hasil **TIDAK VALID** menunjukkan bahwa SAC gagal, sampel tidak diproses dengan benar, PCR terhambat, atau sampel tidak memadai.
- Hasil **SALAH** menunjukkan bahwa uji dibatalkan, kemungkinan karena tabung reaksi diisi dengan tidak semestinya, terdeteksi masalah integritas probe reagen, batas tekanan terlampaui, pemeriksaan probe gagal, atau terdeteksi kesalahan posisi katup.
- **TIDAK ADA HASIL** menandakan bahwa data yang dikumpulkan tidak cukup. Misalnya, operator menghentikan pengujian yang sedang berlangsung atau terjadi listrik padam.

14 Prosedur Uji Ulang

- Ulangi uji dengan kartrid baru (jangan memakai ulang kartrid). Lih Bagian 9. Prosedur.
- Ambil sampel yang tersisa.
- Jika volume sampel yang tersisa tidak cukup, atau uji ulang terus menghasilkan **TIDAK VALID (INVALID)**, **KESALAHAN (ERROR)**, atau **TANPA HASIL (NO RESULT)**, ambil sampel baru dan ulangi uji dengan kartrid baru.

15 Batasan

- Karena deteksi HPV bergantung pada DNA yang ada dalam sampel, hasil yang andal bergantung pada pengumpulan, penanganan, dan penyimpanan sampel yang benar.
- Uji Xpert HPV telah divalidasi hanya dengan spesimen serviks yang dikumpulkan dalam Larutan PreservCyt menggunakan alat yang menyerupai sapu atau kombinasi kuas/spatula endoserviks.
- Hasil uji yang keliru dapat timbul karena pengumpulan spesimen yang tidak benar, kesalahan teknis, sampel tertukar, atau karena jumlah salinan DNA HPV di bawah limit deteksi uji.
- Uji Xpert HPV telah divalidasi hanya menggunakan prosedur yang disediakan dalam sisipan paket ini. Modifikasi terhadap berbagai prosedur ini dapat mengubah kinerja dari uji.
- Gangguan asai mungkin teramati dengan adanya: darah utuh ($\geq 0,25\%$ v/v), sel mononuklear darah perifer (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ sel/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ sel/ml), krim antigatal Vagisil ($\geq 0,25\%$ b/v), atau gel pelembap Vagi Gard ($\geq 0,5\%$ b/v).
- Adanya krim vagina kental ($> 0,25\%$ b/v) dalam sampel dapat menghasilkan pembatalan tekanan.
- Efek variabel berpotensi lain seperti cairan vagina, penggunaan tampon, pembilasan, dan variabel pengumpulan spesimen belum ditentukan.
- Uji Xpert HPV memberikan hasil kualitatif. Tidak ada korelasi yang dapat ditarik dari besarnya nilai Ct dan jumlah sel pada sampel terinfeksi.
- Kinerja uji Xpert HPV belum dievaluasi pada pasien berusia kurang dari 18 tahun.
- Kinerja uji Xpert HPV belum dievaluasi pada perempuan dengan riwayat histerektomi.
- Uji Xpert HPV belum divalidasi untuk digunakan dengan spesimen swab vagina yang diambil oleh dokter atau pasien.
- Uji Xpert HPV belum dievaluasi dengan pasien yang sedang mendapat pengobatan zat antimikroba untuk infeksi seperti klamidia atau gonore.
- Seperti pada banyak uji diagnostik, hasil dari uji Xpert HPV harus diinterpretasikan bersama data laboratorium dan klinis lain yang tersedia bagi dokter.
- Kinerja uji Xpert HPV belum dievaluasi untuk individu yang telah divaksinasi HPV.
- Uji Xpert HPV belum dievaluasi dalam kasus dugaan kekerasan seksual.
- Prevalensi infeksi HPV pada populasi dapat berdampak pada kinerja.
- Sampel yang berisi kurang dari 1 ml Larutan PreservCyt dianggap tidak memadai untuk uji Xpert HPV.
- Kinerja uji Xpert HPV belum dievaluasi dengan spesimen serviks yang diproses terlebih dahulu untuk peninjauan sitologi menggunakan prosesor selain Prosesor ThinPrep 2000.
- Hasil negatif pada uji Xpert HPV tidak mengecualikan kemungkinan kelainan sitologi atau adanya CIN2, CIN3, atau kanker yang mendasari atau di waktu mendatang.
- Uji Xpert HPV mendeteksi DNA virus E6/E7 dari HPV risiko tinggi tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, dan 68. Uji ini tidak mendeteksi DNA E6/E7 dari tipe HPV risiko rendah (mis., 6, 11, 42, 43, 44) karena tidak ada penggunaan klinis dalam mengkaji keberadaan tipe HPV risiko rendah dalam konteks penyaringan kanker serviks.
- Deteksi DNA HPV risiko tinggi bergantung pada jumlah salinan yang ada dalam spesimen dan dapat dipengaruhi oleh metode pengumpulan spesimen, faktor pasien, stadium infeksi, dan adanya zat pengganggu.

- Penggunaan produk ini harus dibatasi pada personel yang telah terlatih dalam penggunaan uji Xpert HPV.
- Hasil Positif Palsu dan Negatif Palsu dapat terjadi pada uji ini.
- Mutasi atau polimorfisme dalam wilayah pengikat primer atau probe dapat memengaruhi deteksi tipe HCV yang ditarget yang menyebabkan hasil negatif palsu.

16 Kinerja Klinis

Karakteristik kinerja klinis uji Xpert HPV dievaluasi dalam penelitian prospektif dua tahap multisenter (di tujuh lokasi di Amerika Serikat) yang melibatkan perempuan dari berbagai kelompok usia yang dirujuk untuk evaluasi kolposkopi berdasarkan satu atau lebih hasil uji Pap abnormal sebelumnya, hasil uji Pap abnormal yang digabungkan dengan hasil uji HPV risiko tinggi positif, atau kecurigaan klinis lainnya terhadap kanker serviks. Dua spesimen ThinPrep (Spesimen A dan Spesimen B) dikumpulkan dari setiap subjek pada saat kolposkopi untuk mendukung peninjauan sitologi dan pengujian pembandingan dengan uji Xpert HPV dan dua uji HPV risiko tinggi yang disetujui FDA. Analisis dengan metode pembandingan ini dilakukan sesuai dengan petunjuk penggunaan IVD AS masing-masing. Spesimen A diproses untuk peninjauan sitologi, kemudian dianalisis menggunakan uji Xpert HPV. Spesimen B disediakan untuk analisis HPV menggunakan uji HPV pembandingan dan uji Xpert HPV. Kedua spesimen dikumpulkan menggunakan gabungan kuas/spatula endoserviks menurut Petunjuk Penggunaan ThinPrep. Minimum dua biopsi punch serviks dikumpulkan dari setiap subjek demikian pula ECC untuk evaluasi kolposkopi yang tidak memuaskan yang menunjukkan visualisasi yang buruk atas sambungan skuamokolumnar. Peninjauan patologi biopsi dan kuret endoserviks (ECC, endocervical curettage) pertama-tama dilakukan secara lokal untuk standar tata laksana perawatan/pasien dan kemudian secara retrospektif, secara buta, oleh panel dari tiga ahli patologi peninjau untuk menentukan konsensus status final penyakit serviks. Tahap I rekrutmen menyertakan 144 subjek (rentang usia: 20–70 tahun) dengan 31 kasus $\geq$ CIN2. Data dari Tahap I digunakan untuk memperkirakan set pemotongan klinis untuk uji relatif terhadap titik akhir penyakit $\geq$ CIN2 dan $\geq$ CIN3 menggunakan pendekatan Karakteristik Operasi Penerima (ROC, Receiver Operating Characteristic). Tahap II rekrutmen menyertakan 564 subjek (rentang usia: 18–75 tahun) dengan 111 kasus $\geq$ CIN2. Data dari Tahap II digunakan untuk menyempurnakan pemotongan klinis relatif terhadap titik akhir penyakit $\geq$ CIN2 dan $\geq$ CIN3 menggunakan pendekatan ROC. Secara retrospektif, analisis homogenitas dilakukan untuk mengonfirmasi kemampuan untuk pengumpulan hasil dari Tahap I dan Tahap II; lintas beberapa populasi dan parameter spesimen, hasilnya dapat dikumpulkan.

Sensitivitas dan spesifisitas klinis dari uji Xpert HPV, metode pembandingan 1, dan metode pembandingan 2 dalam set data Tahap II terkait dengan status penyakit $\geq$ CIN2 dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Kinerja Klinis yang terkait dengan Status Penyakit $\geq$ CIN2^a

	Uji Xpert HPV (Spesimen A) ^b	Uji Xpert HPV (Spesimen B) ^c	Metode Pembanding 1 ^d	Metode Pembanding 2 ^e
Sensitivitas	(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%)
Spesifisitas	(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%)
Nilai Prediktif Positif	(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%)
Nilai Prediktif Negatif	(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 Estimasi titik adalah seperti yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

^b n = 538. Sembilan spesimen QNS untuk pengujian Xpert; 17 spesimen menunjukkan hasil tidak pasti setelah uji awal dan uji ulang.

^c n = 556. Delapan spesimen menunjukkan hasil tidak pasti setelah uji awal dan uji ulang.

^d n = 564.

^e n = 562. Dua spesimen tidak dapat ditentukan setelah uji awal dan uji ulang.

Sensitivitas dan spesifisitas klinis dari uji Xpert HPV, metode pembanding 1, dan metode pembanding 2 dalam set data Tahap II yang terkait dengan status penyakit $\geq$ CIN3 dirangkum dalam Tabel 3.

Tabel 3. Kinerja Klinis yang terkait dengan Status Penyakit $\geq$ CIN3^a

	Uji Xpert HPV (Spesimen A) ^b	Uji Xpert HPV (Spesimen B) ^c	Metode Pembanding 1 ^d	Metode Pembanding 2 ^e
Sensitivitas	(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%)
Spesifisitas	(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%)
Nilai Prediktif Positif	(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%)
Nilai Prediktif Negatif	(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 Estimasi titik adalah seperti yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

^b n = 537. Sembilan spesimen QNS untuk pengujian Xpert; 17 spesimen menunjukkan hasil tidak pasti setelah uji awal dan uji ulang; konsensus mengenai status CIN2 vs. CIN3 tidak tercapai untuk satu spesimen.

^c n = 555. Delapan spesimen menunjukkan hasil tidak pasti setelah uji awal dan uji ulang; konsensus mengenai status CIN2 vs. CIN3 tidak tercapai untuk satu spesimen.

^d n = 563. Konsensus atas status CIN2 vs. CIN3 tidak tercapai untuk satu spesimen.

^e n = 561. Dua spesimen tidak dapat ditentukan setelah uji awal dan uji ulang; konsensus atas status CIN2 vs. CIN3 tidak tercapai untuk satu spesimen.

Evaluasi kesesuaian analitis dalam set data Tahap II menunjukkan bahwa tingkat kesesuaian keseluruhan antara uji Xpert HPV dan dirinya sendiri (Spesimen A vs. Spesimen B; n = 533 perbandingan berpasangan) adalah 94,6% (95% CI: 92,3–96,3; statistik Kappa: 0,88). Kesesuaian keseluruhan antara uji Xpert HPV (Spesimen B) dan metode pembanding 1 (n = 556 perbandingan berpasangan) adalah 92,4% (95% CI 89,9–94,5; statistik Kappa 0,83). Kesesuaian keseluruhan antara uji Xpert HPV (Spesimen B) dan metode pembanding 2 (n = 554 perbandingan berpasangan) adalah 87,4% (95% CI 84,3–90,0; statistik Kappa 0,73).

Kinerja klinis dari uji Xpert HPV untuk spesimen uji Pap A dan B, yang diurutkan menurut kelompok usia subjek, ditentukan untuk status penyakit $\geq$ CIN2 dan $\geq$ CIN3. Kinerja klinis terkait dengan penyakit $\geq$ CIN2 disajikan dalam Tabel 4 dan kinerja klinis terkait dengan penyakit $\geq$ CIN3 disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 4. Kinerja Uji dari Xpert HPV vs. Penyakit $\geq$ CIN2 berdasarkan Kelompok Usia

	Pap A		Pap B	
Kelompok Usia	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% CI)	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% 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)

	Pap A		Pap B	
Kelompok Usia	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% CI)	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% CI)
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)

Tabel 5. Kinerja Uji dari Xpert HPV vs. Penyakit ≥ CIN3 berdasarkan Kelompok Usia

	Pap A		Pap B	
Kelompok Usia	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% CI)	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% 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)

Penelitian klinis kedua dilakukan untuk menilai kinerja uji dari Xpert HPV pada populasi yang lebih menyerupai populasi sasaran yang dilayani oleh program skrining kanker serviks terorganisir. Penelitian ini merupakan penelitian perbandingan metode multisenter menggunakan sisa spesimen yang dikumpulkan dalam PreservCyt yang diperoleh dari perempuan berusia 20–60 tahun yang berpartisipasi dalam program skrining kanker serviks terorganisir di Britania Raya. Dengan pengecualian yang langka, semua spesimen yang dikumpulkan dalam penelitian ini diambil dengan alat yang menyerupai sapu menurut Sisipan Paket ThinPrep. Dua metode pembandingan yang sama disertakan dalam penelitian ini, dengan metode pembandingan 1 sebagai metode pembandingan primer dan metode pembandingan 2 sebagai metode pembandingan sekunder. Ukuran sampel untuk penelitian ini dihitung untuk dua kelompok usia (perempuan berusia 20–29 dan perempuan berusia 30–60) yang akan mendukung penilaian kesesuaian (dengan 95% CI) dan perhitungan statistik Kappa (dengan IK 95%) relatif terhadap setiap metode pembandingan.

Dalam penelitian ini, sisa spesimen dengan hasil evaluasi sitologi dibagi menjadi tiga alikuot untuk dievaluasi menggunakan uji Xpert HPV serta metode pembandingan 1 dan 2. Urutan pengambilan alikuot untuk analisis menggunakan Xpert HPV dan metode pembandingan 1 diacak sehingga ~50% dari alikuot pertama digunakan untuk analisis Xpert HPV dan 50% dari alikuot pertama lainnya digunakan untuk metode pembandingan 1. Alikuot ketiga selalu disediakan untuk analisis menggunakan metode pembandingan 2. Tanpa memperhatikan urutan alikuot, vial spesimen sumber dicampur sebelum pengambilan dari setiap alikuot untuk memastikan homogenitas spesimen. Analisis dengan metode pembandingan diselesaikan menurut Sisipan Paket CE-IVD terkait, yang secara prosedural, identik dengan Sisipan Paket US-IVD; analisis hasil menggunakan parameter pemotongan dari Sisipan Paket US-IVD.

Analisis data penelitian menunjukkan kesesuaian yang signifikan antara uji Xpert HPV dan metode pembandingan 1. Kesesuaian ini tidak bergantung pada kategori usia subjek (usia 20–29 dan usia 30–60) dan status sitologi [normal (NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy - Negatif untuk Lesi Intraepitel atau Keganasan) dan lebih buruk daripada normal (lebih buruk daripada NILM)]. Ringkasan kesesuaian antara uji Xpert HPV dan metode pembandingan 1 ditunjukkan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Kesesuaian antara Uji Xpert HPV dan Metode Pembanding 1

Perbandingan Kesesuaian	n	Persen Kesesuaian Positif	Persen Kesesuaian Negatif	Persen Kesesuaian Keseluruhan	Statistik Kappa
Keseluruhan^a	3.418	90,3% (87,8–92,5%)	97,1% (96,4–97,7%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,87 (0,85–0,89)
Usia 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)
Usia 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)
Sitologi Normal	2.975	85,1% (81,0–88,6%)	97,1% (96,8–98,0%)	95,8% (95,2–96,6%)	0,81 (0,78–0,85)
Sitologi > Normal	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 Estimasi titik sesuai yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

Analisis data penelitian menunjukkan kesesuaian yang baik antara uji Xpert HPV dan metode pembanding 2. Kesesuaian ini tidak bergantung pada kategori usia subjek (usia 20–29 dan usia 30–60) dan status sitologi [normal (NILM) dan lebih buruk daripada normal (lebih buruk daripada NILM)]. Rangkuman kesesuaian antara uji Xpert HPV dan metode pembanding 2 ditunjukkan dalam Tabel 7.

Tabel 7. Kesesuaian antara uji Xpert HPV dan metode pembanding 2

Perbandingan Kesesuaian	n	Persen Kesesuaian Positif	Persen Kesesuaian Negatif	Persen Kesesuaian Keseluruhan	Statistik Kappa
Keseluruhan^a	3.418	84,5% (81,8–87,3%)	96,5% (95,7–97,2%)	94,1% (93,3–94,9%)	0,82 (0,79–0,84)
Usia 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)
Usia 30–60	2.585	76,0% (71,2–80,3%)	97,2% (96,5–97,9%)	94,2% (93,3–95,1%)	0,75 (0,71–0,79)
Sitologi normal	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)
Sitologi > normal	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 Estimasi titik sesuai yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

Sebagai ukuran tambahan dari kesesuaian analitis, tingkat positività HPV berdasarkan status sitologi dievaluasi dalam penelitian ini. Dalam kemiripan ukuran sampel spesimen yang dinilai oleh setiap metode, tingkat kepositifan HPV yang dilaporkan oleh ketiga metode HPV tampak serupa dan dalam kesesuaian umum dengan tingkat kepositifan HPV yang dilaporkan dalam populasi prevalensi penyakit rendah lain (mis., Penelitian ALTS). Rangkuman tingkat positif HPV sebagaimana diukur oleh setiap metode menurut status sitologi ditunjukkan dalam Tabel 8.

Tabel 8. Tingkat positif HPV menurut Metode dan Status Sitologi

Kategori (Inggris/AS)	Uji Xpert HPV			Metode Pembandingan 1			Metode Pembandingan 2		
	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos	Total	Pos	% Pos
Normal/NILM	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Ambang Batas/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Diskariosis derajat rendah (ringan)/LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Diskariosis derajat tinggi (sedang) / HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Diskariosis derajat tinggi (berat) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Lainnya	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Total	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Lesi intraepitel skuamosa derajat rendah.

^b Lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi.

Subset spesimen [245 dari 3.418 (7,2%)] yang diikutsertakan dalam penelitian ini diberi perlakuan awal dengan Asam Asetat Glasial (GAA) sebelum dilakukan evaluasi HPV menggunakan uji Xpert HPV dan metode pembandingan. Satu lokasi menggunakan versi modifikasi dari metodologi komersial [70 dari 1.138 (6,2%); CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU], sedangkan dua lokasi lainnya menggunakan prosedur yang dikembangkan di laboratorium berdasarkan metode Esposti [masing-masing 148 dari 1.129 (13,1%) dan 22 dari 1.151 (1,9%)].¹¹⁻¹³ Uji Xpert HPV menunjukkan tingkat kesesuaian yang baik dengan metode pembandingan, tanpa dipengaruhi oleh status perlakuan awal GAA (GAA). Lihat Tabel 9 dan Tabel 10.

Tabel 9. Kesesuaian antara Uji Xpert HPV dan Metode Pembandingan 1 pada Spesimen dengan Perlakuan Awal GAA^a

Perbandingan Kesesuaian	n	Persen Kesesuaian Positif	Persen Kesesuaian Negatif	Persen Kesesuaian Keseluruhan	Statistik Kappa
Perlakuan Awal 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)
Tanpa Perlakuan	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 Estimasi titik adalah seperti yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

Tabel 10. Kesesuaian antara Uji Xpert HPV dan Metode Pembandingan 2 pada Spesimen dengan Perlakuan Awal GAA^a

Perbandingan Kesesuaian	n	Persen Kesesuaian Positif	Persen Kesesuaian Negatif	Persen Kesesuaian Keseluruhan	Statistik Kappa
Perlakuan Awal GAA	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)
Tanpa Perlakuan	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 Estimasi titik adalah seperti yang ditunjukkan. Interval Keyakinan adalah IK 95% Fisher-Exact.

17 Limit Deteksi

Sensitivitas analitis atau batas deteksi (LoD) dari uji Xpert HPV dinilai menggunakan:

1. Garis sel HPV positif: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) dan HPV 68 (ME180) dalam larutan PreservCyt yang berisi latar belakang garis sel HPV negatif (C33A), dan
2. Plasmid DNA dari 14 tipe HPV risiko tinggi yang ditarget dalam latar belakang DNA genomik perempuan.

17.1 Garis Sel HPV Positif

Limit deteksi (LoD) untuk HPV 16, HPV 18, HPV 45, dan HPV 68 diestimasi dengan memproses 20 replikat pada minimum enam konsentrasi untuk setiap garis sel menggunakan satu lot reagensia uji Xpert HPV. LoD diestimasi menggunakan analisis probit. LoD yang diklaim dikonfirmasi dengan menganalisis minimal 20 replikat yang diencerkan hingga konsentrasi LoD estimasi menggunakan tiga lot reagensia uji Xpert HPV. LoD yang diklaim didefinisikan sebagai konsentrasi saat 95% dari minimal 20 replikat per lot reagensia positif (Tabel 11).

17.2 Plasmid DNA HPV

Batas deteksi (LoD) untuk 14 plasmid DNA HPV risiko tinggi dikonfirmasi dengan minimal 60 replikat yang dilakukan oleh dua operator dengan menggunakan tiga lot reagen yang berbeda. Uji dijalankan pada hari yang berbeda. Tingkat (dalam jumlah salinan per reaksi PCR) di mana tingkat positif sejati keseluruhan secara statistik lebih besar dari 95%, yang dihitung secara gabungan dari tiga lot reagen, telah ditentukan untuk masing-masing plasmid DNA HPV (Tabel 12).

Tabel 11. Baats Deteksi: Garis Sel HPV Positif

Tipe HPV	Estimasi LoD menurut Probit (Sel/ml)	IK 95%	IK 99,9%	Level Konfirmasi (Sel/ml)	Lot Reagen	Pos dari 20 Rep.	Rata-Rata Ct (Target)	SB Ct (Target)	Rata-Rata Ct Keseluruhan (Target)	SB Ct Keseluruhan (Target)	% Pos	% Pos Keseluruhan
16	71	55–87	52–127	122	Lot 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lot 2	19	35,0	1,4			95	
					Lot 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Lot 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lot 2	19	35,3	0,9			95	
					Lot 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Lot 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lot 2	20	37,0	1,2			100	
					Lot 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Lot 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lot 2	19	35,9	0,7			95	
					Lot 3	20	36,2	0,5			100	

Tabel 12. Limit Deteksi: Plasmid DNA HPV

Target	Level Salinan Diuji	Jumlah Sampel	FN	% Pos	IK 95% 1 sisi bawah	Rata-Rata Ct Total	SB 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

Target	Level Salinan Diuji	Jumlah Sampel	FN	% Pos	IK 95% 1 sisi bawah	Rata-Rata Ct Total	SB Ct
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 Presisi dan Reprodusibilitas Uji

Presisi dan reprodusibilitas uji Xpert HPV dievaluasi dalam penelitian multisenter selama 12 hari, di mana dua operator di masing-masing dari tiga lokasi melakukan pengujian secara tersamar terhadap panel presisi yang terdiri atas 16 anggota sebanyak dua kali per hari. Panel ini terdiri atas sampel buatan (sel kultur yang mengandung berbagai tipe HPV dalam latar sel kultur yang tidak mengandung HPV) dan spesimen klinis gabungan dalam PreservCyt. Setiap lokasi menggunakan konfigurasi Sistem GeneXpert yang berbeda (satu lokasi menggunakan hanya GX IV, satu lokasi menggunakan GX XVI, dan satu lokasi menggunakan Infinity 80). Tiga lot uji HPV digunakan untuk setiap periode pengujian selama empat hari dalam penelitian tersebut. Pada akhir penelitian, setiap anggota panel presisi dievaluasi sebanyak 144 kali. Data dirangkum menurut saluran uji, disajikan sebagai 16 untuk saluran HPV 16, 18/45 untuk saluran HPV 18 dan HPV 45, 31 untuk saluran HPV 31 dan tipe lain, 51 untuk saluran HPV 51 dan HPV 59, serta 39 untuk saluran HPV 39 dan tipe lain. Lihat Tabel 13 dan Tabel 14.

Tabel 13. Presisi dan Reprodusibilitas Xpert HPV: Deskripsi Panel dan Kesesuaian Positif^{a, b}

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Spesimen Buatan (HPV 16 Negatif Tinggi)	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)

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Spesimen Buatan (HPV 16 Positif Rendah)	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)
Spesimen Buatan (HPV 16 Positif Sedang)	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)
Spesimen Buatan (HPV 18 Negatif Tinggi)	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)
Spesimen Buatan (HPV 18 Positif Rendah)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Spesimen Buatan (HPV 18 Positif Sedang)	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)
Spesimen Buatan (HPV 68 Negatif Tinggi)	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)
Spesimen Buatan (HPV 68 Positif Rendah)	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)

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Spesimen Buatan (HPV 68 Positif Sedang)	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)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Spesimen Buatan (HPV 16/45/68 Positif Rendah)	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)
Spesimen Buatan (Negatif)	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)

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Spesimen Klinis Gabungan (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)
Spesimen Klinis Gabungan (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)
Spesimen Klinis Gabungan (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)

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji	Lokasi 1		Lokasi 2		Lokasi 3		Kesesuaian Total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Spesimen Klinis Gabungan (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)
Spesimen Klinis Gabungan (Negatif)	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 Kesesuaian untuk spesimen negatif dan negatif tinggi ditunjukkan sebagai % negatif; kesesuaian spesimen positif rendah dan sedang ditunjukkan sebagai % positif.
- b Penelitian ini mencakup total 34 spesimen dengan hasil tidak pasti: HPV 16 neg tinggi(2); HPV 16 pos rendah(2); HPV 18 pos sedang(3); HPV 18 neg tinggi(3); HPV 18 pos sedang(3); HPV 68 neg tinggi(5); HPV 68 pos rendah(3); HPV 68 pos sedang(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negatif(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negatif(2).

Tabel 14. Reprodusibilitas Xpert HPV: Variabilitas Ct untuk Anggota Panel^a

Spesimen (Target dan Konsentrasi Relatif)	Saluran Uji (Analit Spesifik)	n ^b	Ct Rata- rata	Antara Lokasi		Antara Operator		Antara Lot		Antara Hari		Dalam Uji		Total	
				SB	KV (%)	SB	KV (%)	SB	KV (%)	SB	KV (%)	SB	KV (%)	SB	KV (%)
Spesimen Buatan (HPV 16 Negatif Tinggi)	16 (16)	12	38,4	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB
Spesimen Buatan (HPV 16 Positif Rendah)	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
Spesimen Buatan (HPV 16 Positif Sedang)	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
Spesimen Buatan (HPV 18 Negatif Tinggi)	18/45 (18)	22	39,2	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB
Spesimen Buatan (HPV 18 Positif Rendah)	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
Spesimen Buatan (HPV 18 Positif Sedang)	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
Spesimen Buatan (HPV 68 Negatif Tinggi)	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
Spesimen Buatan (HPV 68 Positif Rendah)	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
Spesimen Buatan (HPV 68 Positif Sedang)	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
Spesimen Buatan (HPV 16/45/68 Positif Rendah)	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
Spesimen Buatan (Negatif)	Negatif (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
Spesimen Klinis Gabungan (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	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
Spesimen Klinis Gabungan (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
Spesimen Klinis Gabungan (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	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	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB
Spesimen Klinis Gabungan (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
Spesimen Klinis Gabungan (Negatif)	Negatif (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 TB menandakan data kontinu tidak cukup untuk melakukan analisis ANOVA.^b Hasil dengan nilai Ct tidak nol dari 144.

19 Spesifisitas Analitis

Panel yang terdiri atas 47 organisme, termasuk bakteri, fungi, dan virus yang umum ditemukan dalam saluran urogenital perempuan, serta 12 tipe virus Papiloma Manusia yang berhubungan erat, diuji dengan uji Xpert HPV. Semua organisme ditambahkan ke dalam sel negatif HPV (C33A) dalam larutan PreservCyt, serta ke dalam sel negatif HPV yang telah ditambahkan sel positif HPV 16 (SiHa) pada tiga kali batas deteksi. Organisme dan konsentrasi uji dicantumkan dalam Tabel 15. Spesifisitas analitisnya sebesar 100% dan tidak ada di antara organisme yang mengganggu deteksi HPV 16.

Tabel 15. Panel Spesifisitas Analitis

Organisme	Konsentrasi yang Diuji	Organisme	Konsentrasi yang Diuji
<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 sel/mL	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ sel/mL	Sitomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /mL	Epstein Barr virus (EBV)	1 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/mL	Virus Hepatitis B (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ sel/mL	Virus Hepatitis C (HCV)	7,62 x 10 ² IU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ salinan/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/mL	Human papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ sel/mL	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ sel/mL	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ sel/mL	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/mL	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/mL	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ salinan/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/mL		

a Badan Elementer

20 Zat Pengganggu

Zat endogen dan eksogen yang berpotensi mengganggu yang mungkin ada dalam spesimen serviks dievaluasi terkait dengan kinerja uji Xpert HPV. Masing-masing zat tersebut diencerkan ke dalam sel HPV negatif yang telah ditambahkan sel HPV 16 positif (SiHa) pada tiga kali batas deteksi. Zat dan konsentrasi uji dicantumkan dalam Tabel 16. Gangguan dapat diamati dengan darah utuh (0,25% v/v) dalam sampel uji, tetapi tidak dengan zat endogen lain pada konsentrasi uji yang diberikan. Gangguan tidak dapat diamati pada zat eksogen lain pada konsentrasi uji yang diberikan, kecuali untuk krim antigatal Vagisil (0,25% b/v) dan Gel Pelembap Vagi Gard (0,5% b/v). Krim tebal dapat menyebabkan pembatalan tekanan pada konsentrasi di atas 0,25% b/v dalam sampel uji.

Tabel 16. Zat yang Berpotensi Mengganggu

Zat	Konsentrasi
Darah Utuh	0,25% v/v
Mukus	0,15% v/v
Leukosit (PBMC)	1 x 10 ⁵ sel/ml
Krim Anti Gatal Vagisil	0,25% b/v
Krim Vagina Klotrimazol	0,25% b/v
Krim Hemoroid Preparation H	0,25% b/v
Mikonazol 3	0,25% b/v
Monistat 1	0,25% b/v
Krim Zovirax Cold Sore	0,25% b/v
Pelembap Vagisil	10% b/v
Gel Pelembap Vagi-Gard	0,5% b/v
Pelumas Pribadi KY Jelly	10% b/v
Pembilas Yeast Gard	10% v/v
Busa Kontrasepsi Vagina Delfen	10% b/v
Pembilas Obat Povidon-Iodin VH Essentials	10% v/v
Supositoria Deodoran Kewanitaan Norforms	10% b/v

21 Kontaminasi Ikutan (Carry-over)

Suatu penelitian dilakukan untuk memperlihatkan bahwa kartrid GeneXpert swakandung sekali pakai mencegah kontaminasi ikutan ke dalam sampel negatif yang diproses setelah sampel positif sangat tinggi dalam modul GeneXpert yang sama. Penelitian terdiri atas sampel negatif yang diproses di dalam modul GeneXpert yang sama segera setelah sampel HPV 16 positif sangat tinggi (cukup tinggi untuk melampaui 95% dari hasil yang diperoleh dari pasien berpenyakit dalam populasi penggunaan yang dituju). Skema pengujian ini diulang 20 kali pada dua modul GeneXpert untuk sebanyak total 42 pemrosesan yang menghasilkan 20 spesimen positif dan 22 spesimen negatif. Semua dari 20 sampel positif dilaporkan dengan benar sebagai HPV 16 positif dan semua dari 22 sampel negatif dilaporkan dengan benar sebagai HPV negatif.

22 Referensi

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. Diambil pada 4 Januari 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. (Lihat edisi terakhir.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Lihat edisi terakhir.)
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) No 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. 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.

23 Lokasi Kantor Pusat Cepheid

Kantor Pusat Korporasi

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telepon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

24 Bantuan Teknis

Sebelum menghubungi Dukungan Teknis Cepheid, kumpulkan informasi berikut:

- Nama produk
- Nomor Lot
- Nomor seri pada instrumen
- Pesan kesalahan (jika ada)
- Versi perangkat lunak dan, jika berlaku, nomor Tag Servis Komputer (Computer Service Tag)

Dukungan Teknis Amerika Serikat

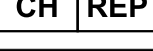
Telepon: + 1 888 838 3222 Email: techsupport@cepheid.com

Dukungan Teknis Prancis

Telepon: + 33 563 825 319 Email: support@cepheideurope.com

Informasi kontak untuk semua kantor Dukungan Teknis Cepheid tersedia di situs web kami: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabel Simbol

Simbol	Arti
	Nomor katalog
	Perangkat medis diagnostik <i>in vitro</i>
	Jangan digunakan ulang
	Kode batch
	Lihat petunjuk penggunaan
	Perhatian
	Produsen
	Negara Produsen
	Isi cukup untuk <i>n</i> uji
	Kontrol
	Tanggal kedaluwarsa
	Penanda CE – Konformitas Eropa
	Batas suhu
	Risiko biologis
	Peringatan
	Perwakilan Resmi di Swiss
	Importir
	Negara Asal: Swedia
	Negara Asal: Amerika Serikat



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 Riwayat Revisi

Bagian	Deskripsi Perubahan
Ringkasan dan Uraian	Konten khusus UKCA telah dihapus.
Bahan yang Disediakan	Menjelaskan asal hewani dari penstabil protein yang digunakan dalam produk.
Uji/Reagen	Konten khusus UKCA telah dihapus.
Bahaya Kimia	Konten khusus UKCA telah dihapus.
Kendali Mutu	Perbaikan kesalahan ketik.
Interpretasi Hasil	Memperbaiki catatan setelah Tabel 1 agar mengacu pada uji.
Kinerja Klinis	Menghapus konten khusus UKCA dalam teks setelah Tabel 5. Memperbarui Tabel 6, 7, 8, 9, dan 10 agar selaras dengan laporan penelitian klinis R082B yang telah direvisi.
Spesifisitas Analitis	Memperbaiki format pada Tabel 15.
Lokasi Kantor Pusat Cepheid	Menghapus alamat Kantor Pusat Eropa.
Bantuan Teknis	Konten khusus UKCA telah dihapus.
Tabel Simbol	Menambahkan simbol untuk Negara Asal: Swedia dan Amerika Serikat. Memperbarui simbol sesuai dengan EN ISO 15223:1-2021.