

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Instrucțiuni de utilizare



Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

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®, sigla Cepheid, GeneXpert® și Xpert® sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2014–2025 Cepheid.

Consultați Secțiunea 26 Istoricul revizuirilor pentru o descriere a modificărilor.

Xpert[®] HPV

Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.

1 Denumire brevetată

Xpert[®] HPV

2 Denumire comună sau obișnuită

Testul Xpert HPV

3 Utilizare preconizată

Testul Xpert HPV este un test calitativ *in vitro* pentru detectarea regiunii E6/E7 a genomului ADN viral din papilomavirusul uman (HPV) cu risc ridicat din speciunile pacienților. Testul efectuează o amplificare multiplexată a ADN țintă prin reacția polimerazei în lanț în timp real (PCR) a 14 tipuri de HPV cu risc ridicat într-o singură analiză. Xpert HPV identifică în mod specific tipurile HPV 16 și HPV 18/45 în două canale distincte de detectare și raportează alte 11 tipuri cu risc ridicat (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68) într-un rezultat combinat. Speciunile sunt limitate la celulele de col uterin colectate în soluția PreservCyt[®] (Hologic Corp.). Speciunile de col uterin colectate în soluția PreservCyt care au fost pretratate cu acid acetic glacial (GAA) pentru a liza excesul de celule roșii din sânge pentru examinarea citologică au fost, de asemenea, validate pentru utilizare cu testul Xpert HPV.

Indicații pentru testul Xpert HPV:

- Testul Xpert HPV poate fi utilizat cu un specimen Pap pentru a evalua prezența sau absența tipurilor de HPV cu risc ridicat. Aceste informații, împreună cu evaluarea de către medic a istoricului medical al pacientului, a altor factori de risc și a îndrumărilor profesionale, pot fi utilizate pentru a ghida gestionarea pacientului.
- Testul Xpert HPV poate fi utilizat cu un specimen Pap pentru a evalua prezența sau absența genotipurilor HPV 16 și 18/45. Aceste informații, împreună cu evaluarea de către medic a istoricului medical al pacientului, a altor factori de risc și a îndrumărilor profesionale, pot fi utilizate pentru a ghida gestionarea pacientului.

4 Rezumat și explicații

Infecția persistentă cu HPV cu risc ridicat este principala cauză a cancerului de col uterin și este un precursor al neoplaziei intraepiteliale de col uterin (CIN). Prezența HPV a fost implicată în mai mult de 99% din cancerle de col uterin la nivel mondial.¹ HPV este un virus ADN mic, neîncapsulat, dublu-catenar, cu un genom de aproximativ 8000 de nucleotide. Există peste 150 de tipuri diferite de HPV și aproximativ 40 de tipuri de HPV care pot infecta mucoasa anogenitală umană.² Cu toate acestea, doar un subset de aproximativ 14 dintre aceste tipuri este considerat cu risc ridicat pentru dezvoltarea cancerului de col uterin și a leziunilor sale precursorale. Constatările recente sugerează că testele și protocoalele de screening bazate pe ADN HPV specifice în funcție de tip pentru risc crescut ar trebui să se concentreze asupra tipurilor de HPV 16, 18 și 45.³ La nivel global, tipurile HPV 16, 18 și 45 au fost găsite în 75% din toate carcinoamele scuamoase și au fost asociate cu aproximativ 80% din toate cancerle invazive de col uterin.^{4,5}

Notă În această publicație, „HPV” sau „HR HPV” înseamnă „HPV cu risc ridicat”, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

5 Principiul procedurii

Testul Xpert HPV este un test automatizat pentru detectarea calitativă și diferențierea ADN-ului HPV. Testul este efectuat pe sistemele instrumentului Cepheid GeneXpert.

Sistemele instrumentului GeneXpert automatizează și integrează procesarea probelor, liza celulelor, purificarea, amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele clinice utilizând PCR în timp real. Sistemele constau dintr-un instrument, un computer personal și software preîncărcat pentru execuția testelor și vizualizarea rezultatelor. Sistemele necesită utilizarea de cartușe GeneXpert de unică folosință care conțin reactivii PCR, găzduiesc proba și efectuează procesarea PCR. Deoarece cartușele sunt autonome, contaminarea încrucișată între probe este minimizată. Pentru o descriere completă a sistemelor, consultați Manualul de utilizare a sistemului *GeneXpert Dx* sau Manualul de utilizare a sistemului *GeneXpert Infinity corespunzător*.

Testul Xpert HPV include reactivi pentru detectarea HPV cu risc ridicat. Testul Xpert HPV este conceput pentru utilizare cu specimene de col uterin colectate în PreservCyt cu un dispozitiv similar unei măturici sau cu o combinație de perie/spatulă endocervicală. Pot fi utilizate și metode pe bază de specimene de col uterin pretratate cu un anumit tip de acid acetic glacial (GAA). Specimenele de col uterin colectate în soluția PreservCyt au fost validate pentru utilizare cu testul Xpert HPV. Urmăriți instrucțiunile producătorului pentru colectarea specimenelor de col uterin.

Un control al adecvării probei (SAC) și un control al verificării sondei (PCC) sunt, de asemenea, incluse în cartuș. Reactivii SAC detectează prezența unei singure copii a genei umane și monitorizează dacă specimenul conține un număr adecvat de celule umane pentru a efectua o evaluare calitativă a statusului HPV. PCC verifică rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului.

Canalele conțin amorse și sonde pentru detectarea genotipurilor specifice sau a rezultatelor combinate după cum urmează: „SAC; Primar” pentru controlul adecvării probei, „HPV 16; Primar” pentru HPV 16, „HPV 18_45; Primar” pentru rezultatul combinat HPV 18/45, „P3; Primar” pentru rezultatul combinat al oricăruia din tipurile de HPV 31, 33, 35 52 sau 58, „P4; Primar” pentru rezultatul combinat al oricăruia din tipurile de HPV 51 sau 59 și „P5; Primar” pentru rezultatul combinat al oricăruia din tipurile de HPV 39, 56, 66 sau 68. Pentru un exemplu de legendă de analiză, consultați Figura 5.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa Xpert HPV (GXHPV-CE-10) conține reactivi suficienți pentru procesarea a 10 probe de control al calității și/sau specimene.

Trusa conține următoarele:

Cartușe Xpert HPV cu tuburi de reacție integrate	10
• Bead 1 și 2 (liofilizate) • Reactiv tampon	1 din fiecare per cartuș 2,0 ml per cartuș
Pipete de transfer (1 ml)	10
CD	1
• Fișiere de definiție a analizei (ADF) • Instrucțiuni de importare a ADF în software-ul GeneXpert • Instrucțiuni de utilizare (prospect)	

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila **SUPPORT** (Asistență).

Notă Stabilizatorul proteic de origine bovină din sferile acestui produs a fost produs și fabricat exclusiv din plasmă bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

6.2 Depozitare și manipulare

- Depozitați cartușele și reactivii Xpert HPV la 2–28 °C.
- Nu deschideți un cartuș până când nu sunteți gata să efectuați testarea. Utilizați cartușele în decurs de 30 de minute după deschiderea capacului cartușului.
- Nu utilizați reactivi sau cartușe care au depășit data de expirare.
- Nu utilizați un cartuș care s-a scurs.

6.3 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- Specimen de col uterin colectat în PreservCyt cu un dispozitiv similar unei măturici sau cu o combinație de perie/spatulă endocervicală
- GeneXpert Dx System sau GeneXpert Infinity System (numărul de catalog variază în funcție de configurație):
Instrumentul GeneXpert, computer, scanner de coduri de bare, manual de utilizare.
 - GeneXpert Dx System: Versiunea software 4.3 sau ulterioară.
 - GeneXpert Infinity-80 și Infinity-48: Versiunea software Xpertise 6.1 sau ulterioară.
- Manual de utilizare GeneXpert Instrument System corespunzător
- Imprimantă (dacă este necesară o imprimantă, contactați asistența tehnică Cepheid pentru a aranja achiziționarea unei imprimante recomandate.)

7 Avertizări și măsuri de precauție

7.1 Aspecte generale

- Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.
- În probele clinice pot fi prezente microorganisme patogene, inclusiv virusurile hepatitei și virusul imunodeficienței umane (HIV). Tratați toate probele biologice, inclusiv cartușele utilizate, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate probele biologice trebuie tratate cu măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea probelor sunt disponibile de la Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator.^{6,7}
- Urmați procedurile de siguranță ale instituției dvs. pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea probelor biologice.
- Specimenele biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate capabile să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeuri pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită proceduri de eliminare naționale sau regionale specifice. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, specimenele biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeuri conform îndrumărilor OMS [Organizația Mondială a Sănătății] privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale.
- Se recomandă urmarea unor bune practici de laborator și schimbarea mănușilor între manipularea specimenelor pacienților, pentru a evita contaminarea specimenelor.

7.2 Colectarea, transportul și depozitarea specimenelor

• Colectarea specimenelor

Specimenele de col uterin colectate în soluția PreservCyt au fost validate pentru utilizare cu testul Xpert HPV. Urmați instrucțiunile producătorului pentru colectarea specimenelor de col uterin.

• Transportul specimenelor

Specimenele de col uterin colectate în soluția PreservCyt pot fi transportate la 2–30°C. Transportul specimenelor de HPV trebuie să respecte reglementările naționale, federale, de stat și locale pentru transportul agenților etiologici.⁸

• Depozitarea specimenelor

Specimenele de col uterin colectate în soluția PreservCyt pot fi depozitate la 2–30°C timp de până la șase luni de la data colectării.

7.3 Test/Reactiv

- Nu înlocuiți reactivii Xpert HPV cu alți reactivi.
- Nu deschideți capacul cartușului Xpert HPV până când nu sunteți gata să adăugați o probă în timpul testării.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat după ce l-ați scos din ambalaj.
- Nu agitați cartușul. Agitarea sau scăparea cartușului după deschiderea capacului cartușului poate produce rezultate nevalide.
- Nu aplicați eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu codul de bare.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Fiecare cartuș de unică folosință Xpert HPV este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele procesate.
- Purtați halate și mănuși de laborator curate. Schimbați mănușile după procesarea fiecărei probe.
- În cazul contaminării zonei de lucru sau a echipamentului cu probe sau controale, considerați curățarea temeinică a zonei contaminate cu o diluție de 1:10 de înălbitor cu clor menajer și apoi cu o soluție de etanol 70% sau izopropanol 70%. Ștergeți suprafețele de lucru până când sunt uscate complet înainte de a continua.

8 Pericole chimice^{9,10}

Ingredientele nu sunt considerate periculoase conform directivelor UE privind clasificarea și etichetarea substanțelor sau amestecurilor și Sistemului Global Armonizat de clasificare și etichetare a substanțelor sau amestecurilor.

9 Procedură

Înainte de a începe efectuarea acestor proceduri, asigurați-vă că instrumentul GeneXpert rulează cu software-ul GeneXpert Dx versiunea 4.3 sau ulterioară sau software-ul Xpertise versiunea 6.1 sau ulterioară.

Important Începeți testul în decurs de 30 de minute de la deschiderea capacului cartușului.

9.1 Pregătirea cartușului

Pentru a adăuga proba la cartușul Xpert HPV:

1. Obțineți articolele următoare:
 - Cartușul Xpert HPV.
 - Pipetă de transfer (furnizată). Linia de pe pipetă indică un volum de umplere de 1 ml.
 - Proba de test colectată și etichetată corespunzător.
2. Inspectați cartușul testului pentru deteriorări. Dacă este deteriorat, nu îl utilizați.
3. Deschideți capacul cartușului.
4. Amestecați proba prin inversarea ușoară a flaconului cu proba de 8 până la 10 ori sau prin vortexare scurtă cu un mixer vortex la jumătate de viteză timp de 5 secunde.
5. Despachetați pipeta de transfer.
6. Deschideți capacul flaconului cu proba, comprimați balonul pipetei de transfer, introduceți pipeta în flacon și eliberați balonul pentru a umple pipeta de transfer până la linia de 1 ml. Consultați Figura 1. Asigurați-vă că pipeta este umplută, fără a fi prezente bule de aer.

Important Evitați adăugarea excesului de mucus în cartuș.

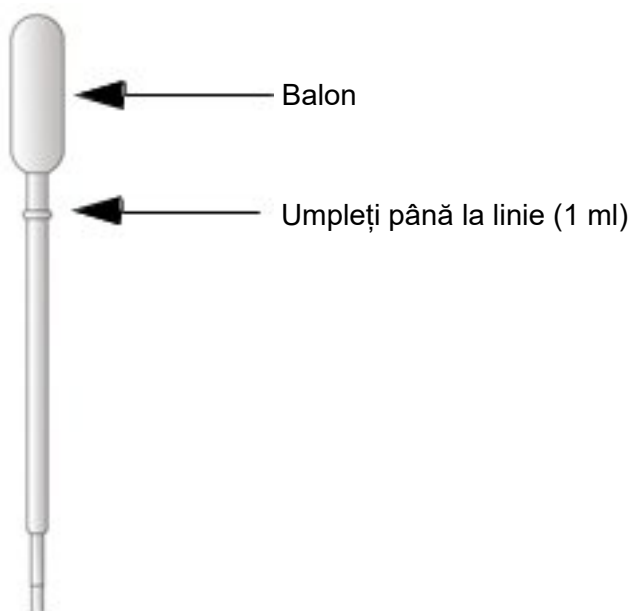


Figura 1. Pipeta de transfer și marcajul de umplere

7. Goliți conținutul pipetei în camera de probă a cartușului. Consultați Figura 2.

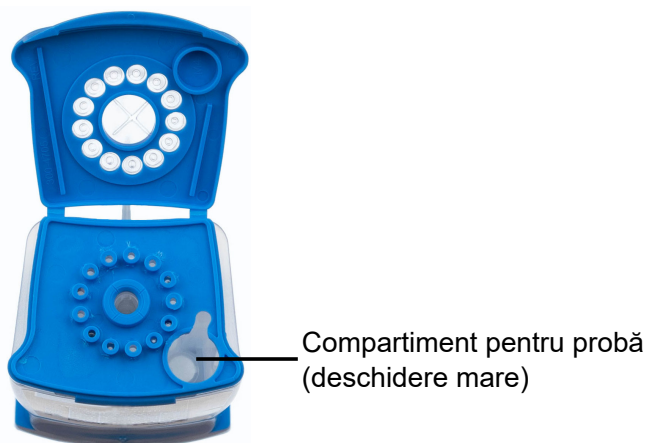


Figura 2. Cartușul Xpert HPV (vedere de sus)

8. Închideți capacul cartușului.

9.2 Începerea testului

Important Înainte de a începe testul, asigurați-vă că fișierele de definiție a analizei Xpert HPV (ADF) sunt importate în software. Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați GeneXpert Dx System Operator Manual sau GeneXpert Infinity System Operator Manual.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

Această secțiune listează pașii prestabiliți pentru a utiliza GeneXpert System. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual* sau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, în funcție de modelul care este utilizat.

1. Porniți GeneXpert Instrument System:

- Dacă se utilizează GeneXpert Dx Instrument, porniți mai întâi instrumentul și apoi porniți computerul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului GeneXpert Dx de pe desktopul Windows®.

sau

- Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Infinity, porniți instrumentul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului Xpertise de pe desktopul Windows.

2. Conectați-vă la software-ul GeneXpert Instrument System utilizând numele de utilizator și parola dvs.

3. În fereastra GeneXpert System, faceți clic pe **Create Test** (Creare test) (GeneXpert Dx) sau pe **Orders** (Comenzi) și **Order Test** (Comandă de testare) (Infinity). Apare fereastra Create Test (Creare test). Consultați Figura 3.

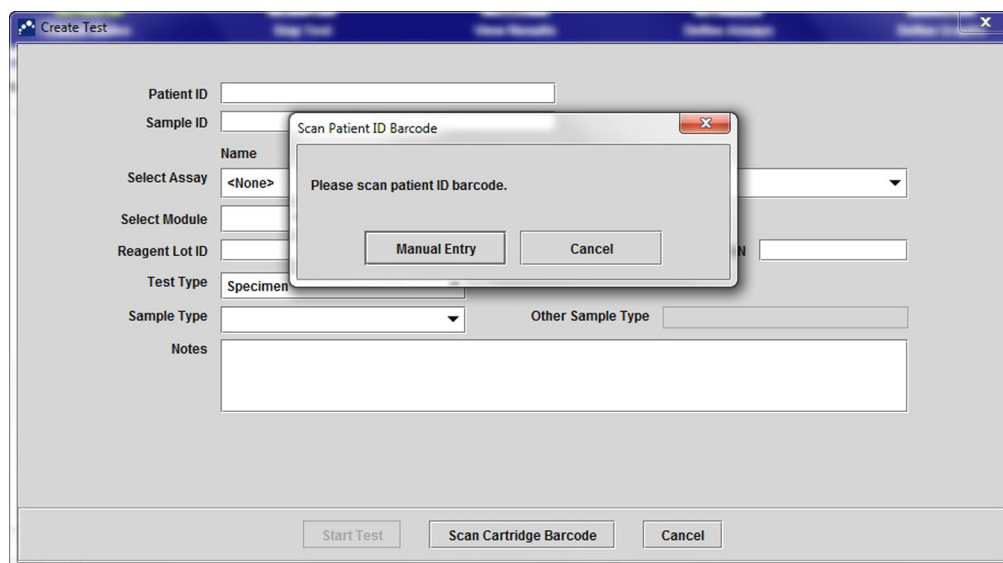


Figura 3. Fereastra Create Test (Creare test) GeneXpert Dx

4. Scanați sau tastați ID-ul pacientului (opțional). Dacă tastați ID-ul pacientului, asigurați-vă că ID-ul pacientului este tastat corect. ID-ul pacientului este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra View Results (Vizualizare rezultate).
5. Scanați sau tastați ID-ul probei. Dacă tastați ID-ul probei, asigurați-vă că ID-ul probei este tastat corect. ID-ul probei este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra View Results (Vizualizare rezultate) și în toate rapoartele. Apare caseta de dialog Scan Cartridge (Scanare cartuș).
6. Scanați codul de bare al cartușului Xpert HPV. Apare fereastra Create Test (Creare test). Utilizând informațiile din codul de bare, software-ul completează automat casetele pentru următoarele câmpuri: Select Assay (Selectare analiză), Reagent Lot ID (ID lot reactiv), Cartridge SN (Nr. serie cartuș) și Expiration Date (Data de expirare).

Notă Dacă codul de bare al cartușului Xpert HPV nu poate fi scanat, repetați testul cu un cartuș nou, urmând procedura din Secțiunea 14. Procedura de retestare.

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

Figura 4. Fereastra Create Test (Creare test) GeneXpert Dx cu meniul derulant Select Assay (Selectare analiză)

7. Din meniul derulant **Select Assay** (Selectare analiză) (consultați Figura 4), selectați Fișierul de definiție a analizei (ADF) corespunzător pentru testul HPV comandat.

Testul Xpert HPV poate fi configurat ca implicit pentru oricare dintre cele trei ADF-uri, la discreția laboratorului. Solicitățile clinicianului pentru genotiparea automată a HPV 16 sau HPV 18/45 pot fi comandate în cadrul testului specific pentru genotipul HPV sau, dacă este indicat, pot fi efectuate ca parte a unui test complet pentru risc ridicat și genotip.

- Testul numai pentru HPV cu risc ridicat: Selecția **Xpert HPV HR** raportează un rezultat global pozitiv sau negativ pentru prezența oricăruia dintre cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat detectate. Un exemplu este prezentat în Figura 5.
- Testul de genotipare a HPV 16, 18/45: Selecția **Xpert HPV 16_18-45** raportează un rezultat pozitiv sau negativ pentru:
 - HPV 16 și pentru
 - genotipul HPV 18 sau HPV 45.

Rezultatele specifice tuturor celorlalte tipuri de HPV nu sunt nici colectate, nici afișate. Un exemplu este prezentat în Figura 6.

- Un test combinat pentru HPV cu risc ridicat și genotipul HPV: Selectați **Xpert HPV HR_16_18-45** care raportează un rezultat pozitiv sau negativ pentru HPV 16, pentru HPV 18/45 și pentru prezența oricăruia dintre celelalte 11 tipuri cu risc ridicat ca „Other HR HPV”. Un exemplu este prezentat în Figura 7.

Notă Numai rezultatul testului pentru testul selectat în această etapă va fi colectat după începerea testului. Datele necollectate nu sunt recuperabile.

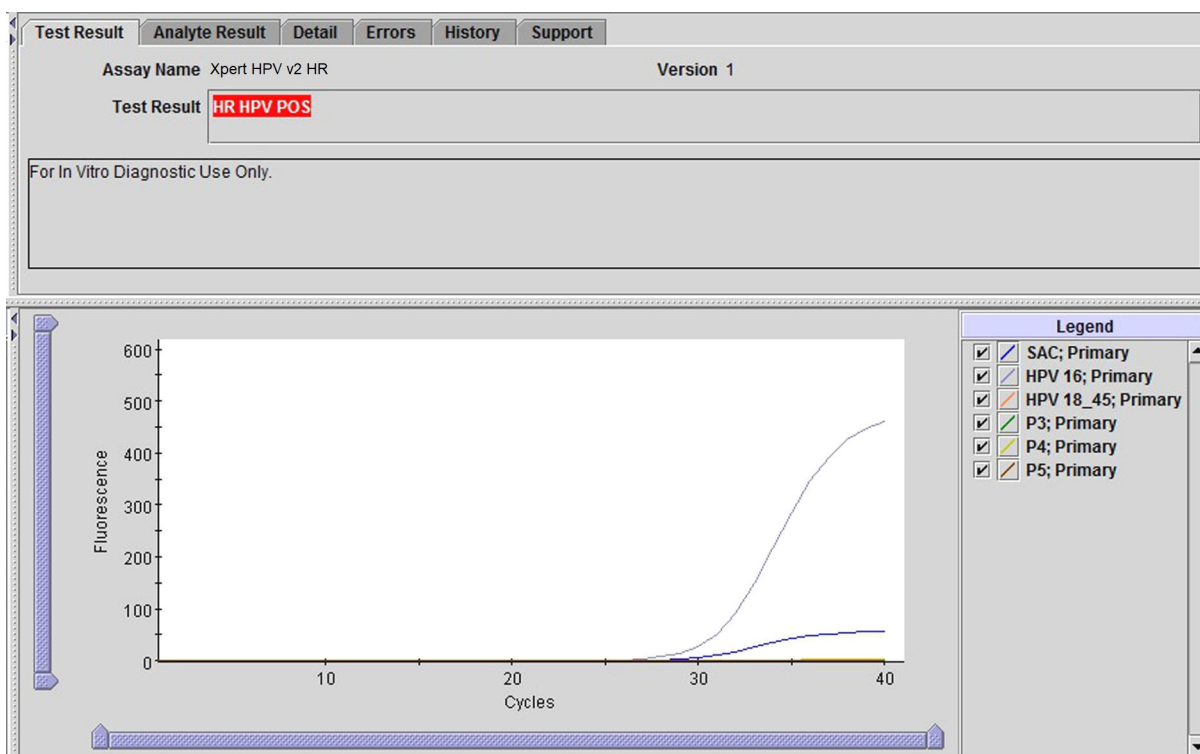


Figura 5. HPV HR pozitiv

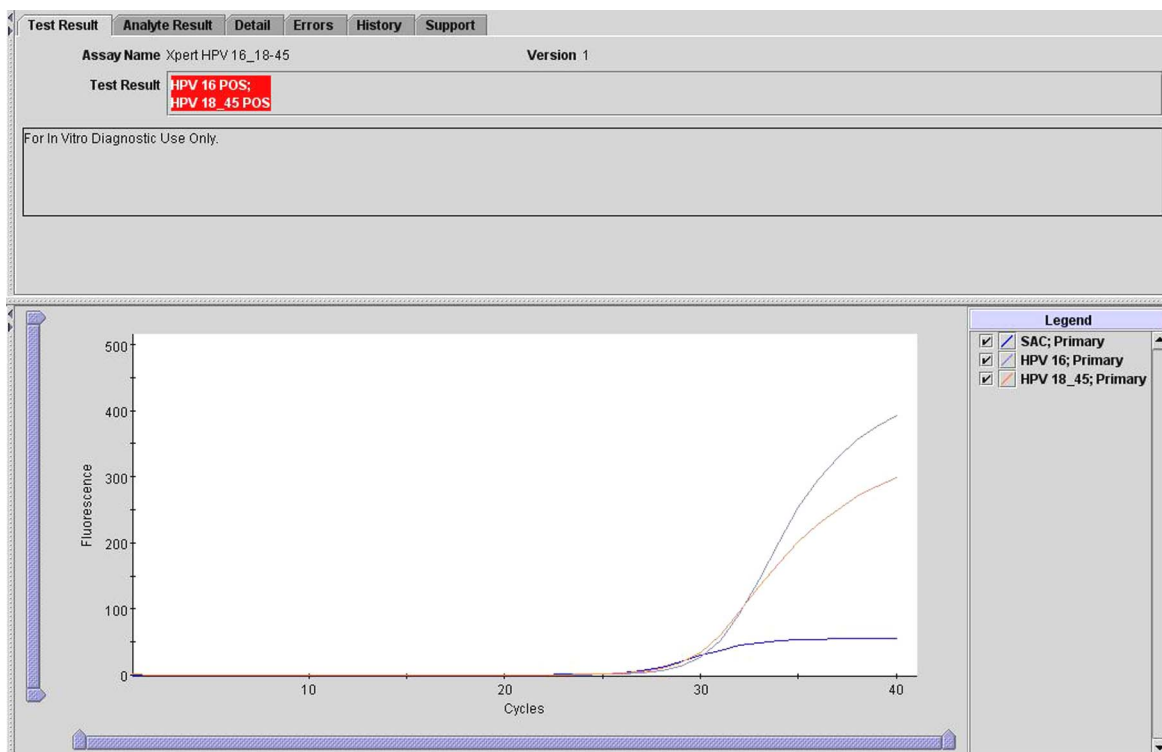


Figura 6. HPV 16_18-45 pozitiv

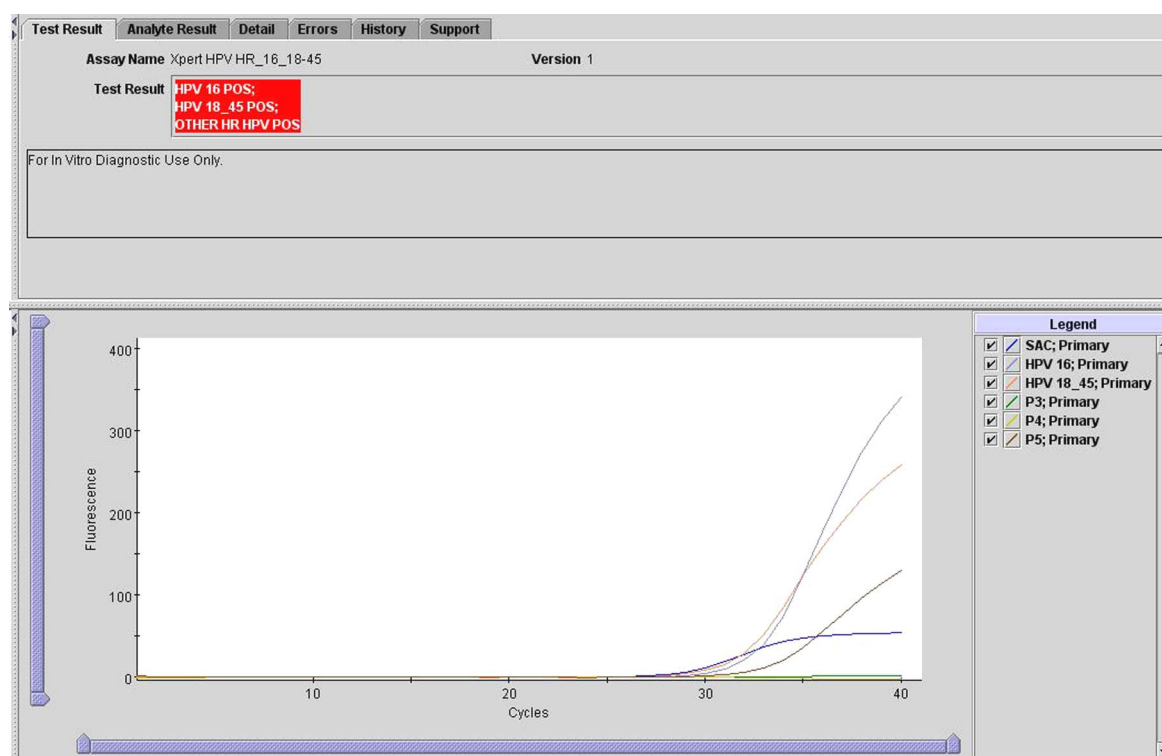


Figura 7. HPV HR_16_18-45 pozitiv

8. Faceți clic pe **Start Test** (Începere test) (GeneXpert Dx) sau pe **Submit** (Transmitere) (Infinity). Introduceți parola dvs., dacă vi se solicită.
9. Pentru GeneXpert Infinity System, așezați cartușul pe banda transportoare. Cartușul va fi încărcat automat, testul va fi executat și cartușul utilizat va fi introdus în recipientul pentru deșeuri.

sau

Pentru GeneXpert Dx Instrument:

- a. Deschideți ușa modului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
- b. Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
- c. Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modului și de a îndepărta cartușul.
- d. Cartușele utilizate trebuie eliminate în recipientul corespunzător pentru deșeuri de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

Notă Timpul până la obținerea rezultatului este de aproximativ 60 de minute.

10 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de vizualizare și de tipărire a rezultatelor, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx SAU Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*.

11 Controlul calității

Fiecare test include un control de verificare a sondei (PCC) și un control al adecvării probei (SAC).

- **Controlul pentru verificarea sondei (PCC):** înainte de începerea reacției PCR, sistemul instrumentului GeneXpert măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea sferei, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. PCC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.
- **Controlul adecvării probei (SAC):** reactivii SAC detectează prezența unei singure copii a genei umane într-o copie per celulă și monitorizează dacă proba conține ADN uman.
- **Controale externe:** controalele externe pot fi utilizate în conformitate cu organizațiile de acreditare locale, de stat și federale, după caz.

12 Interpretarea rezultatelor

Rezultatele sunt interpretate de GeneXpert Instrument System pe baza semnalelor fluorescente măsurate și a algoritmilor de calcul încorporați și vor fi afișate în fila Test Result (Rezultat test) din fereastra View Results (Vizualizare rezultate). Testul Xpert HPV oferă rezultate ale testelor pentru țintele HPV, în conformitate cu rezultatele și interpretările prezentate în Tabelul 1.

Notă Numai rezultatele pentru testul selectat vor fi colectate odată ce testul este început.

Tabelul 1. Rezultatele și interpretările Xpert HPV

Rezultat	Interpretare
HR HPV POS (HPV RISC RIDICAT POZ.) Consultați Figura 9.	ADN HPV cu risc ridicat este detectat ca pozitiv. • Ținta ADN HPV cu risc ridicat are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • SAC: nu este cazul. SAC este ignorat deoarece amplificarea țintei HPV poate concura cu acest control. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
HPV 16 POS (HPV 16 POZ.) Consultați Figura 11, Figura 13 și Figura 16.	ADN HPV 16 este detectat ca pozitiv. • Ținta ADN HPV 16 are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • SAC: nu este cazul. SAC este ignorat deoarece amplificarea țintei HPV poate concura cu acest control. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POZ.) Consultați Figura 14 și Figura 16.	ADN HPV 18_45 este detectat ca pozitiv. • Ținta ADN HPV 18/45 are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • SAC: nu este cazul. SAC este ignorat deoarece amplificarea țintei HPV poate concura cu acest control. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
OTHER HR HPV POS (ALT HPV RISC RIDICAT POZ.) Consultați Figura 15 și Figura 16.	Alte ADN-uri HPV cu risc ridicat sunt detectate ca fiind pozitive. • Ținta pentru alt ADN HPV cu risc ridicat are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • SAC: nu este cazul. SAC este ignorat deoarece amplificarea țintei pentru alt ADN HPV cu risc ridicat poate concura cu acest control. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.

Rezultat	Interpretare
HR HPV NEG (HPV RISC RIDICAT NEG.) Consultați Figura 8.	ADN HPV cu risc ridicat este sub nivelul de detectare. • Ținta ADN HPV cu risc ridicat are o valoare Ct care nu este în intervalul valid și/sau are un punct final al fluorescenței sub setarea pragului. • SAC: PASS (REUȘIT); amplificarea PCR a țintei SAC generează un Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
HPV 16 NEG (HPV 16 NEG.) Consultați Figura 10, Figura 12, Figura 14 și Figura 15.	ADN HPV 16 este sub nivelul de detectare. • Ținta ADN HPV 16 are o valoare Ct care nu este în intervalul valid și/sau un punct final al fluorescenței sub setarea pragului. • SAC: PASS (REUȘIT); amplificarea PCR a țintei SAC generează un Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG.) Consultați Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13 și Figura 15.	ADN HPV 18-45 este sub nivelul de detectare. • Ținta ADN HPV 18/45 are o valoare Ct care nu este în intervalul valid și/sau un punct final al fluorescenței sub setarea pragului. • SAC: PASS (REUȘIT); amplificarea PCR a țintei SAC generează un Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
OTHER HR HPV NEG (ALT HPV RISC RIDICAT NEG.) Consultați Figura 12, Figura 13 și Figura 14.	Alt ADN HPV cu risc ridicat sub nivelul de detectare. • Ținta pentru alt ADN HPV cu risc ridicat are o valoare Ct care nu este în intervalul valid și/sau un punct final al fluorescenței sub setarea pragului. • SAC: PASS (REUȘIT); amplificarea PCR a țintei SAC generează un Ct în intervalul valid și un punct final al fluorescenței peste setarea pragului. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
INVALID (NEVALID) Consultați Figura 17.	Prezența sau absența ADN-ului țintă al HPV nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 14. Procedura de retestare. • SAC: FAIL (NEREUȘIT); valoarea SAC Ct nu este în intervalul valid și/sau punctul final al fluorescenței este sub setarea pragului. • PCC: PASS (REUȘIT); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
ERROR (EROARE)	Prezența sau absența ADN-ului țintă al HPV nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 14. Procedura de retestare. • SAC: NO RESULT (NICIUN REZULTAT) • PCC: FAIL (NEREUȘIT)*; toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat. * Dacă verificarea sondei a reușit, eroarea este cauzată de limita maximă de presiune care depășește intervalul acceptabil sau de defecțiunea unei componente a sistemului.
NO RESULT (NICIUN REZULTAT)	Prezența sau absența ADN-ului țintă al HPV nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 14. Procedura de retestare. Un mesaj NO RESULT (FĂRĂ REZULTAT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a avut loc o întrerupere a alimentării cu energie electrică. • HPV: NO RESULT (NICIUN REZULTAT) • SAC: NO RESULT (NICIUN REZULTAT) • PCC: NA (nu este cazul)

Ecranele prezentate în această secțiune reflectă exemple de utilizare a celor trei teste. Figura 8 și Figura 9 utilizează Xpert HPV HR, Figura 10 și Figura 11 utilizează Xpert HPV 16_18-45, iar Figura 12 prin Figura 14 utilizează Xpert HPV HR_16_18-45 din meniul derulant. (Consultați Secțiunea 9.2. Începerea testului și meniul derulant ilustrat în Figura 4).

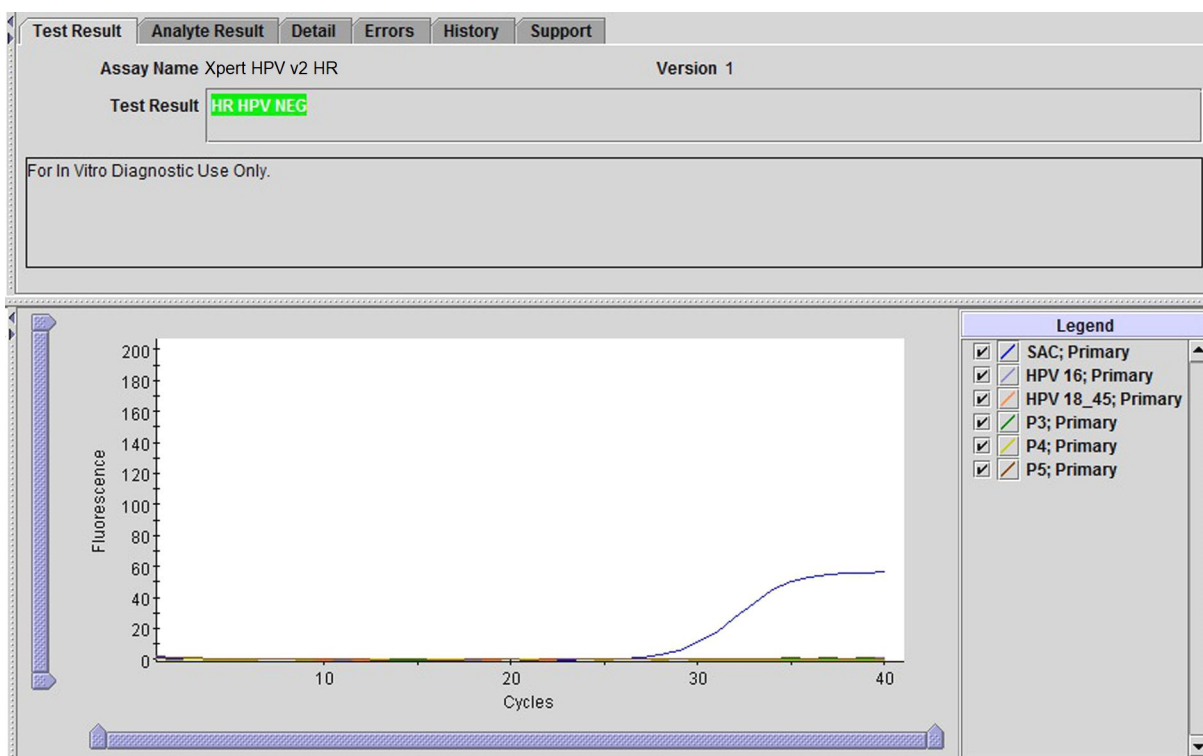


Figura 8. HPV cu risc ridicat negativ (Rezultat folosind Xpert HPV HR)

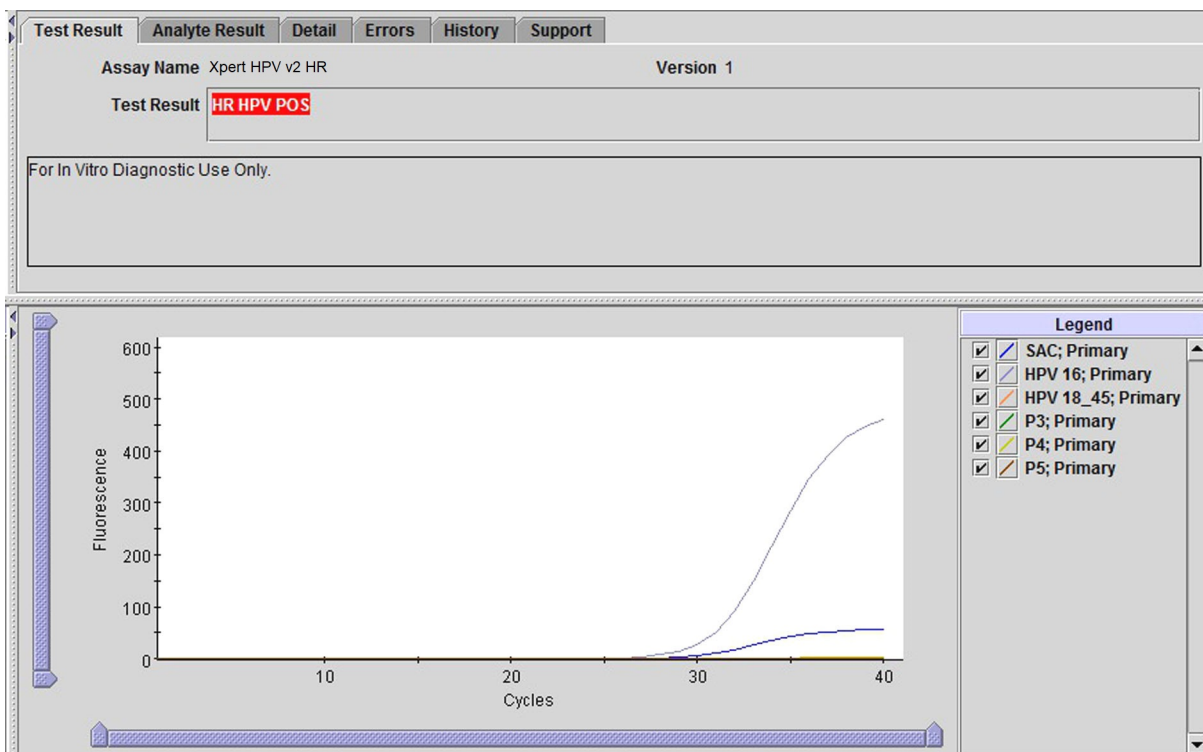


Figura 9. HPV cu risc ridicat pozitiv (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR)

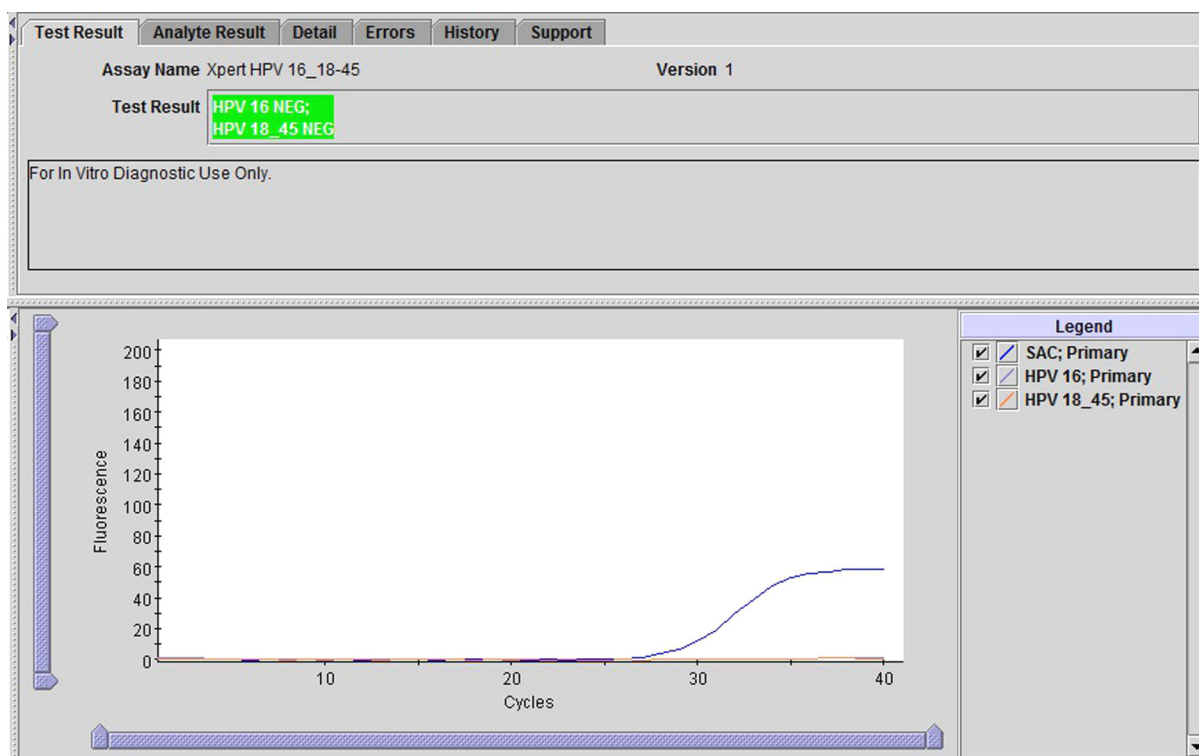


Figura 10. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV 16_18-45)

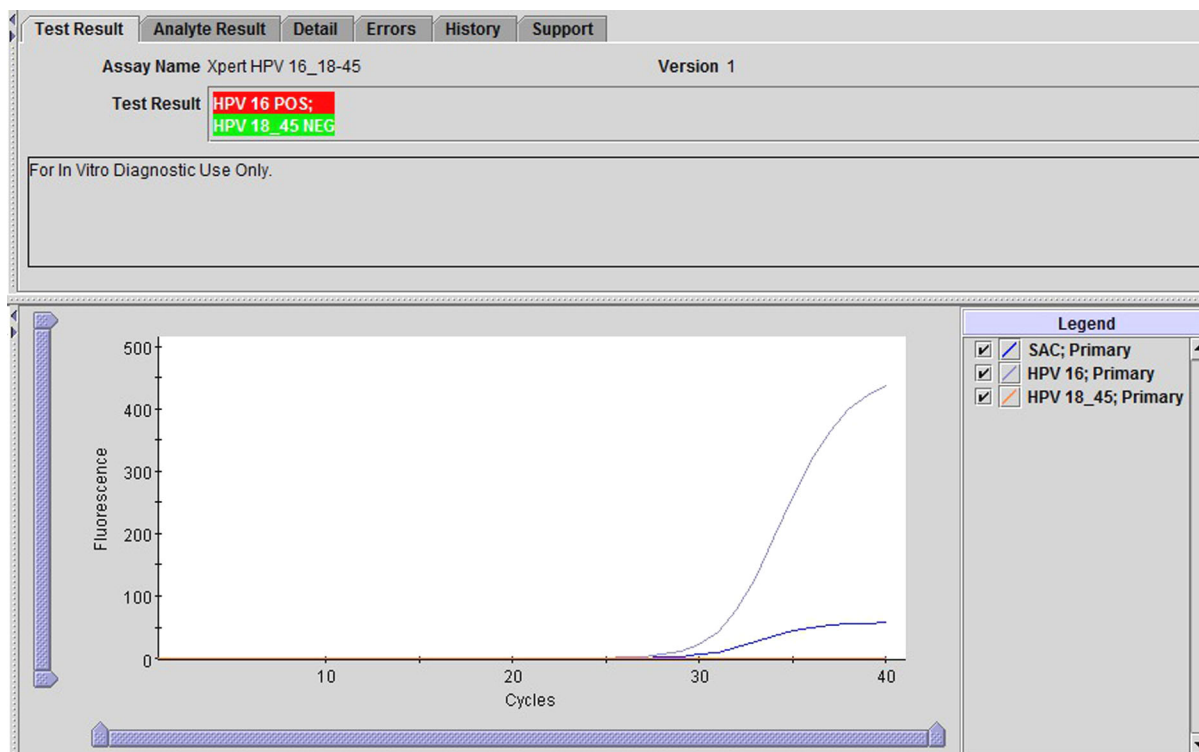


Figura 11. HPV 16 pozitiv; HPV 18-45 negativ (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV 16_18-45)

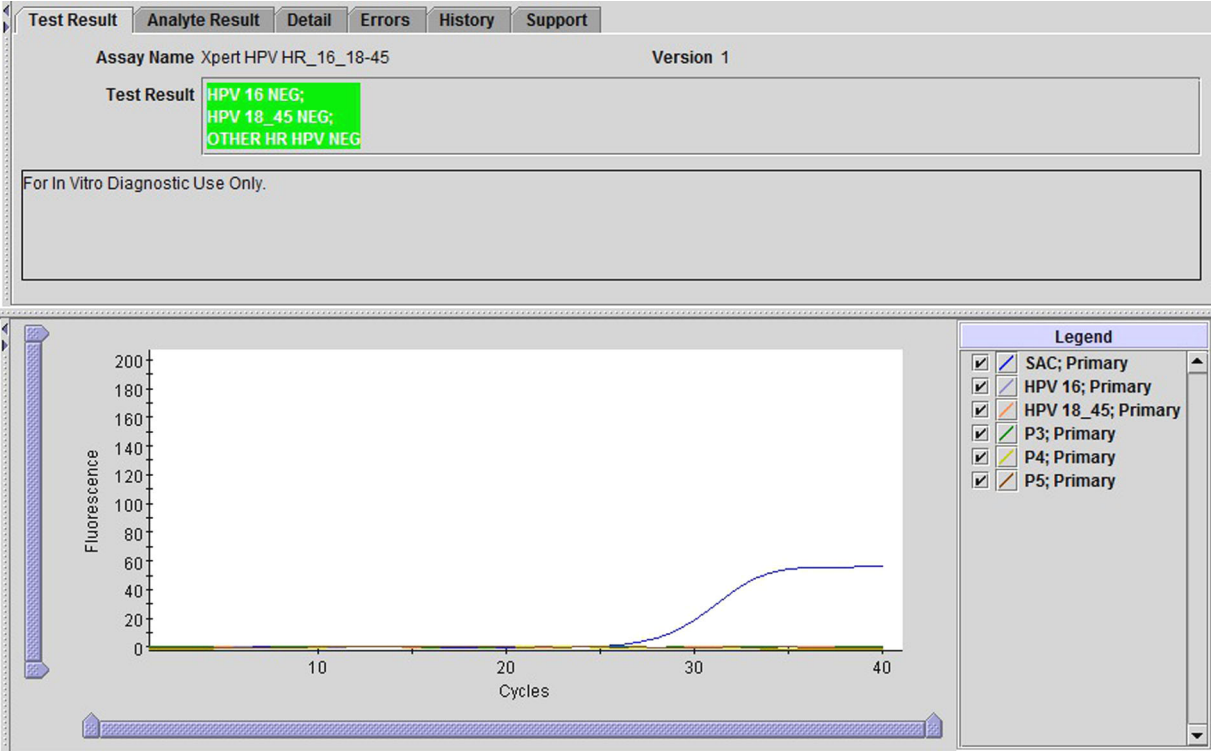


Figura 12. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; Alt HPV cu risc ridicat negativ (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

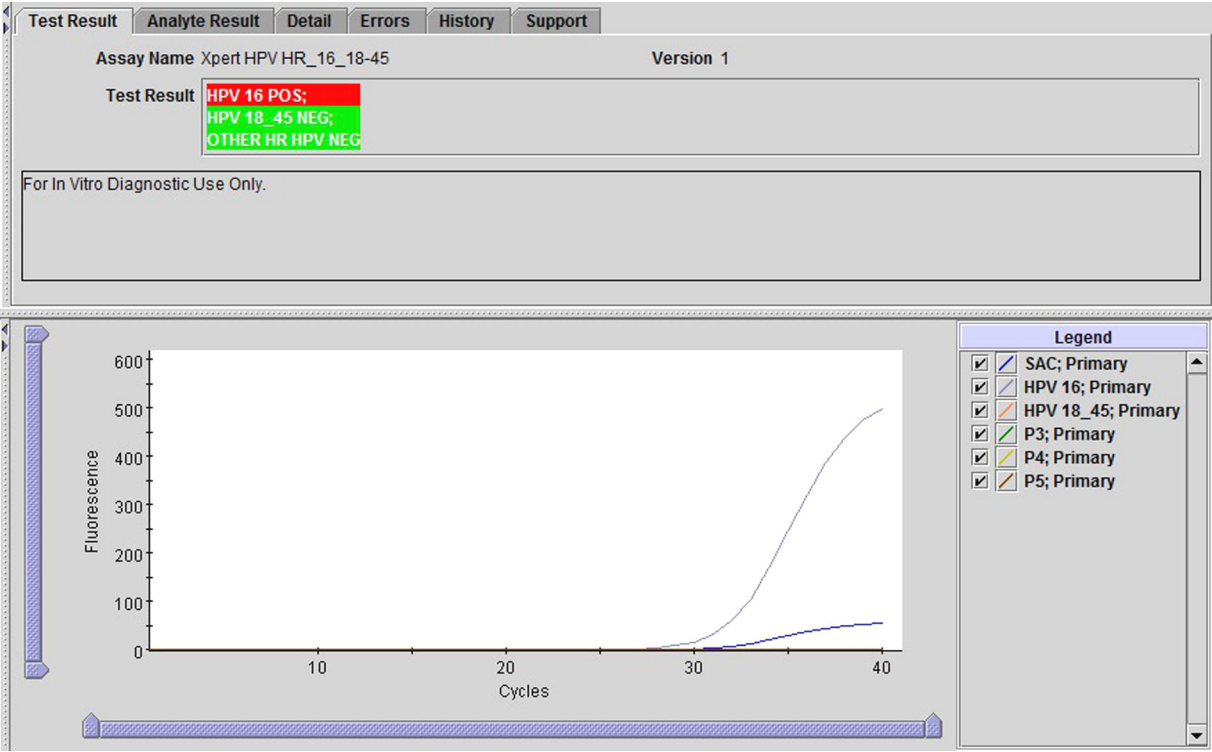


Figura 13. HPV 16 pozitiv; HPV 18-45 negativ; Alt HPV cu risc ridicat negativ (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

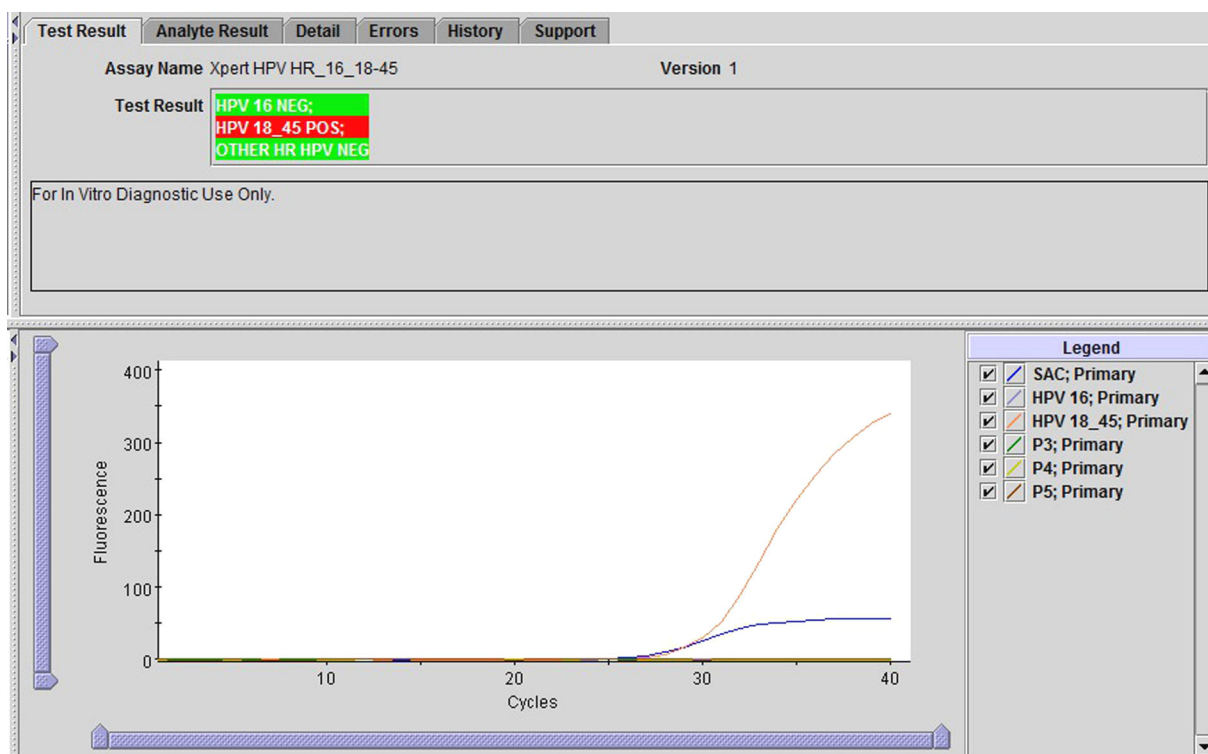


Figura 14. HPV 16 negativ; HPV 18-45 pozitiv; Alt HPV cu risc ridicat negativ (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

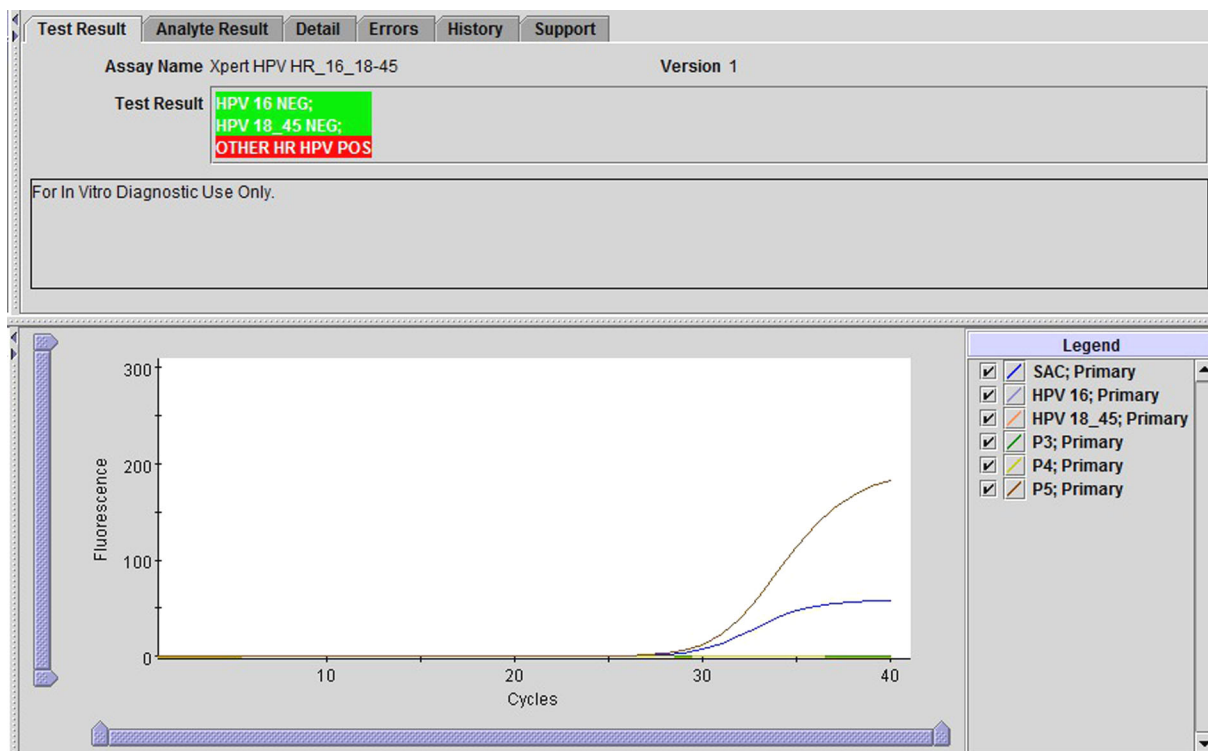


Figura 15. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; Alt HPV cu risc ridicat pozitiv (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

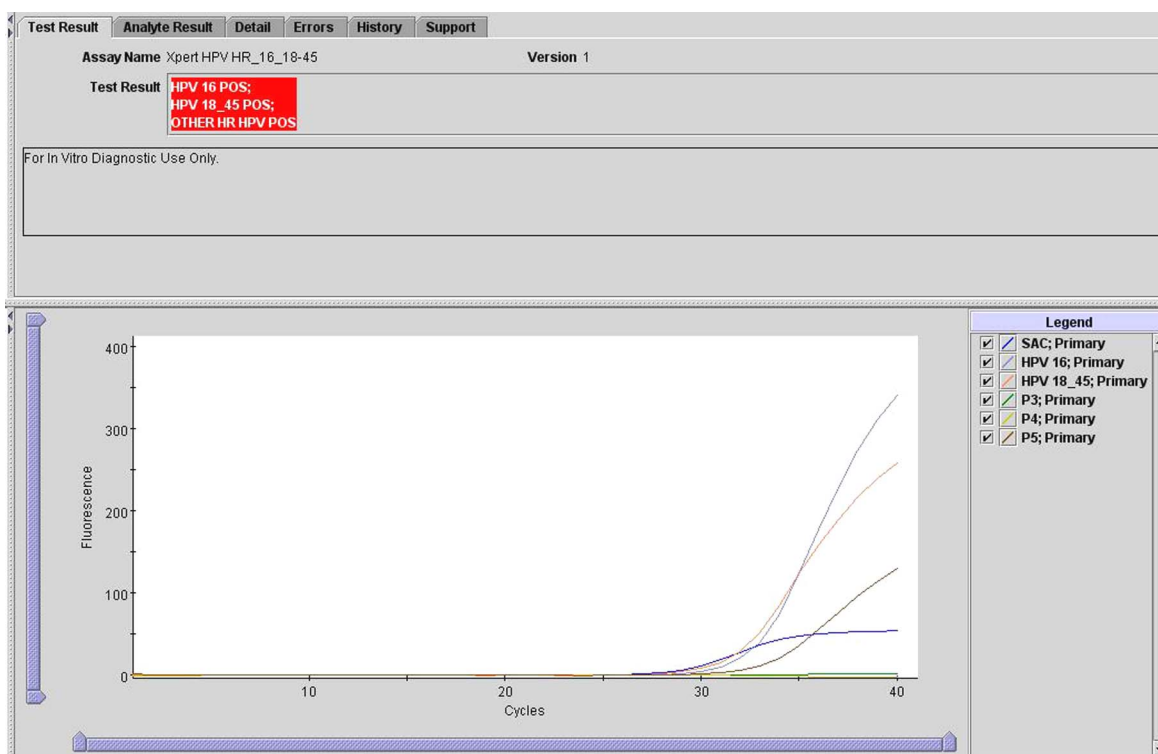


Figura 16. HPV 16 pozitiv, HPV 18-45 pozitiv; Alt HPV cu risc ridicat pozitiv (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

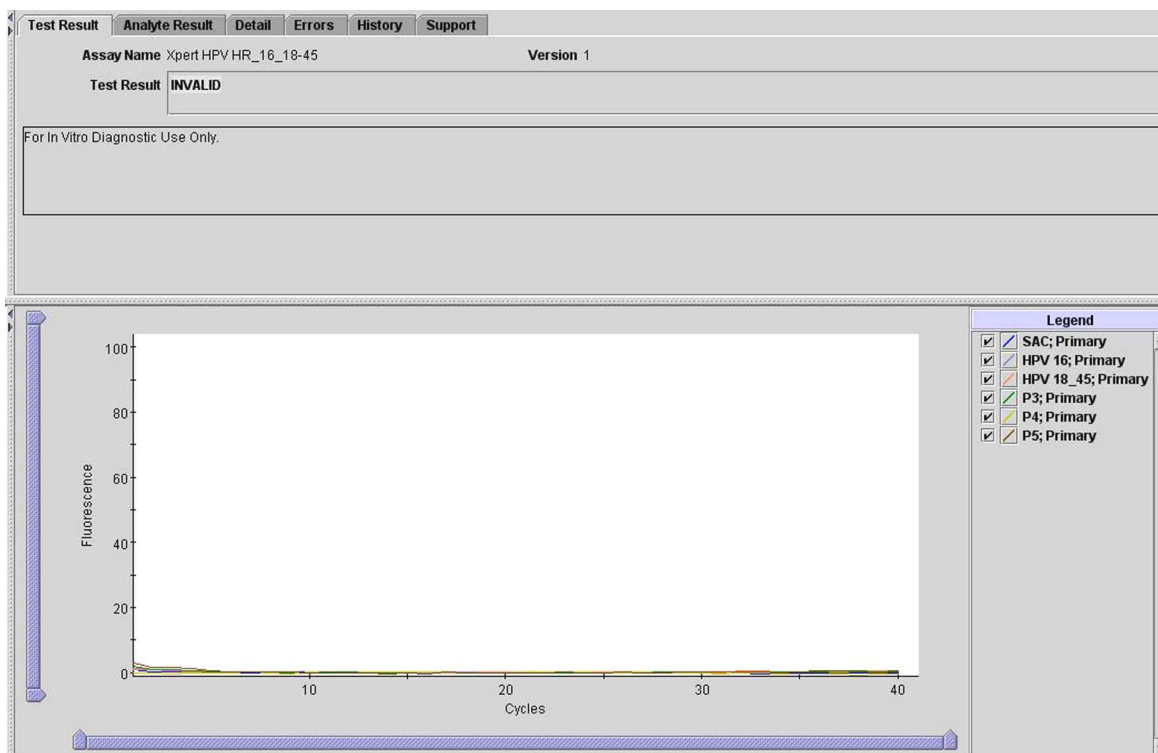


Figura 17. HPV HR_16_18-45 nevalid (Rezultat obținut prin utilizarea Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Motive pentru repetarea testului

Dacă apare oricare dintre următoarele rezultate ale testului, repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 14. Procedura de retestare.

- Un rezultat **INVALID** (Nevalid) indică faptul că SAC a eșuat, proba nu a fost procesată corect, PCR a fost inhibat sau proba nu a fost adecvată.
- Un rezultat **ERROR** (Eroare) indică faptul că testul a fost anulat, posibil din cauză că eprubeta de reacție a fost umplută incorect, s-a detectat o problemă de integritate a sondei cu reactiv, s-au depășit limitele de presiune, controlul sondei a eșuat sau s-a detectat o eroare de poziționare a valvei.
- Un rezultat **NO RESULT** (Niciun rezultat) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a avut loc o întrerupere a alimentării cu energie electrică.

14 Procedura de retestare

- Repetați testul cu un cartuș nou (nu reutilizați cartușul). Consultați Secțiunea 9. Procedură.
- Obțineți proba rămasă.
- Dacă volumul de probă rămas este insuficient sau dacă retestarea continuă să returneze **NEVALID (INVALID)**, **EROARE (ERROR)** sau **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)**, colectați o probă nouă și repetați testul cu un cartuș nou.

15 Limitări

- Deoarece detectarea HPV depinde de ADN-ul prezent în probă, rezultatele fiabile depind de colectarea, manipularea și depozitarea corespunzătoare a probelor.
- Testul Xpert HPV a fost validat numai cu specimene de col uterin colectate în soluție PreservCyt cu un dispozitiv similar unei măturici sau cu o combinație de perie/spatulă endocervicală.
- Rezultatele eronate ale testului pot apărea în urma colectării inadecvate a specimenelor, unei erori tehnice, unei încurcări a probelor sau din cauza numărului de copii ADN HPV aflat sub limita de detecție a testului.
- Performanța testului Xpert HPV a fost validată utilizând numai procedurile furnizate în acest prospect. Modificarea acestor proceduri poate altera performanța testului.
- Interferența analizei poate fi observată în prezența următoarelor: sânge integral ($\geq 0,25\%$ v/v), celule mononucleate din sângele periferic (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ celule/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ celule/ml), cremă anti-mâncărime Vagisil ($\geq 0,25\%$ w/v) sau gel hidratant Vagi Gard ($\geq 0,5\%$ w/v).
- Prezența cremelor vaginale groase ($> 0,25\%$ w/v) în probă poate duce la întreruperea presiunii.
- Efectele altor variabile potențiale, cum ar fi scurgerile vaginale, utilizarea tampoanelor, irigatoarele și variabilele de colectare a specimenelor nu au fost determinate.
- Testul Xpert HPV furnizează rezultate calitative. Nu poate fi stabilită nicio corelație între magnitudinea valorii Ct și numărul de celule dintr-o probă infectată.
- Performanța testului Xpert HPV nu a fost evaluată la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani.
- Performanța testului Xpert HPV nu a fost evaluată la femeile cu istoric de histerectomie.
- Testul Xpert HPV nu a fost validat pentru utilizare cu specimene de tampon vaginal colectate de un medic sau de un pacient.
- Testul Xpert HPV nu a fost evaluat la pacienți care sunt în prezent tratați cu agenți antimicrobieni pentru infecții precum chlamydia sau gonoreea.
- La fel ca în cazul multor teste de diagnostic, rezultatele testului Xpert HPV trebuie interpretate împreună cu alte date de laborator și date clinice disponibile medicului.
- Performanța testului Xpert HPV nu a fost evaluată la persoanele vaccinate împotriva HPV.
- Testul Xpert HPV nu a fost evaluat în cazurile de abuz sexual suspectat.
- Prevalența infecției cu HPV într-o populație poate afecta performanța.
- Probele care conțin mai puțin de 1 ml de soluție PreservCyt sunt considerate inadecvate pentru testul Xpert HPV.
- Performanța testului Xpert HPV nu a fost evaluată la speciimenele de col uterin preprocesate pentru examinarea citologiei folosind alte procesoare decât ThinPrep 2000 Processor.
- Un rezultat negativ al testului Xpert HPV nu exclude posibilitatea unor anomalii citologice sau a CIN2, CIN3 sau cancerului viitoare sau subiacente.
- Testul Xpert HPV detectează ADN-ul viral E6/E7 al tipurilor 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 ale HPV cu risc ridicat. Acest test nu detectează ADN-ul E6/E7 al tipurilor de HPV cu risc scăzut (de exemplu, 6, 11, 42,

43, 44), deoarece nu există nicio utilitate clinică pentru evaluarea prezenței tipurilor de HPV cu risc scăzut în contextul screeningului cancerului de col uterin.

- Detectarea ADN-ului HPV cu risc ridicat depinde de numărul de copii prezente în specimen și poate fi afectată de metodele de colectare a specimenelor, de factorii specifici ai pacienților, de stadiul infecției și de prezența substanțelor care interferează.
- Utilizarea acestui produs trebuie să fie limitată la personalul instruit în utilizarea testului Xpert HPV.
- Cu acest test se pot obține rezultate fals pozitive sau fals negative.
- Mutații sau polimorfisme în regiunile de legare ale amorsei sau sondei pot afecta detectarea tipurilor HPV țintă, ducând la un rezultat fals negativ.

16 Performanță clinică

Caracteristicile performanței clinice ale testului Xpert HPV au fost evaluate într-un studiu prospectiv în două etape, multicentric [șapte centre din SUA], care a înrolat femei de toate vârstele trimise pentru evaluare colposcopică pe baza unui sau mai multor rezultate anormale anterioare ale testului Pap, a unui rezultat anormal al testului Pap în combinație cu un rezultat pozitiv al testului HPV cu risc ridicat sau a unei alte suspiciuni clinice de cancer de col uterin. Două specimene ThinPrep (specimenul A și specimenul B) au fost colectate de la fiecare subiect la momentul colposcopiei pentru a sprijini examinarea citologică și testarea comparativă cu testul Xpert HPV și două teste HPV cu risc ridicat aprobate de FDA. Analizele cu aceste metode comparatoare au fost efectuate în conformitate cu prospectele US-IVD respective. Specimenul A a fost procesat pentru examinarea citologică, urmată de analiza cu testul Xpert HPV. Specimenul B a fost rezervat pentru analiza HPV cu testele HPV comparatoare și testul Xpert HPV. Ambele specimene au fost colectate folosind o combinație de periută/spatulă endocervicală conform prospectului ThinPrep. Au fost colectate minimum două biopsii prin puncție la nivelul colului uterin de la fiecare subiect, precum și un ECC pentru evaluări nesatisfăcătoare de colposcopie în care a existat o vizualizare slabă a joncțiunii scuamo-columnare. Examinarea patologică a specimenelor de biopsie și chiuretaj endocervical (ECC) a fost efectuată mai întâi local pentru standardul de îngrijire/gestionare a pacienților și apoi retrospectiv, în regim orb, de către un grup de trei patologi experți în examinare pentru a determina un consens privind statusul final al bolii de col uterin. Etapa I de recrutare a inclus 144 de subiecți (interval de vârstă: 20–70 de ani) cu 31 cazuri $\geq$ CIN2. Datele din etapa I au fost folosite pentru a estima un set de limite clinice pentru test în raport cu punctele finale ale bolii $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 utilizând o abordare pe baza caracteristicii de operare a receptorului (ROC). Etapa II de recrutare a inclus 564 de subiecți (interval de vârstă: 18–75 de ani) cu 111 cazuri $\geq$ CIN2. Datele din etapa II au fost utilizate pentru a rafina limitele clinice în raport cu punctele finale ale bolii $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 utilizând o abordare ROC. Retrospectiv, a fost efectuată o analiză a omogenității pentru a confirma posibilitatea de combinare a rezultatelor din etapa I și etapa II; pentru mai mulți parametri asociați populației și specimenelor, rezultatele pot fi combinate.

Sensibilitatea clinică și specificitatea testului Xpert HPV, metoda comparatoare 1 și metoda comparatoare 2 din setul de date din etapa II în raport cu statusul bolii $\geq$ CIN2 sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Performanța clinică în raport cu statusul bolii $\geq$ CIN2^a

	Testul Xpert HPV (Specimenul A) ^b	Testul Xpert HPV (Specimenul B) ^c	Metoda comparatorie 1 ^d	Metoda comparatorie 2 ^e
Sensibilitate	(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%)
Specificitate	(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%)
Valoare predictivă pozitivă	(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%)
Valoare predictivă negativă	(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 Estimările punctuale sunt conform indicațiilor. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

^b n = 538. Nouă specimene QNS pentru testarea Xpert; 17 specimene neconcludente la testarea inițială și retestare.

^c n = 556. Opt specimene neconcludente la testarea inițială și retestare.

^d n = 564.

^e n = 562. Două specimene neconcludente la testarea inițială și retestare.

Sensibilitatea clinică și specificitatea testului Xpert HPV, metoda comparatoare 1 și metoda comparatoare 2 din setul de date din etapa II în raport cu statusul bolii $\geq$ CIN3 sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Performanța clinică în raport cu statusul bolii $\geq$ CIN3^a

	Testul Xpert HPV (Specimenul A) ^b	Testul Xpert HPV (Specimenul B) ^c	Metoda comparatorie 1 ^d	Metoda comparatorie 2 ^e
Sensibilitate	(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%)
Specificitate	(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%)
Valoare predictivă pozitivă	(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%)
Valoare predictivă negativă	(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 Estimările punctuale sunt conform indicațiilor. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

^b n = 537. Nouă specimene QNS pentru testarea Xpert; 17 specimene neconcludente la testarea inițială și retestare; nu s-a ajuns la un consens privind statusul CIN2 comparativ cu statusul CIN3 pentru un specimen.

^c n = 555. Opt specimene neconcludente la testarea inițială și retestare; nu s-a ajuns la un consens privind statusul CIN2 comparativ cu statusul CIN3 pentru un specimen.

^d n = 563. Nu s-a ajuns la un consens privind statusul CIN2 comparativ cu statusul CIN3 pentru un specimen.

^e n = 561. Două specimene neconcludente la testarea inițială și retestare; nu s-a ajuns la un consens privind statusul CIN2 comparativ cu statusul CIN3 pentru un specimen.

O evaluare a acordului analitic în setul de date din etapa II a demonstrat acordul general între testul Xpert HPV și el însuși (Specimenul A comparativ cu Specimenul B; n = 533 de comparații împerecheate) de 94,6% (Î 95% 92,3–96,3; Kappa statistic 0,88). Acordul general între testul Xpert HPV (Specimenul B) și metoda comparatoare 1 (n = 556 de comparații împerecheate) a fost de 92,4% (Î 95% 89,9–94,5; Kappa statistic 0,83). Acordul general între testul Xpert HPV (Specimenul B) și metoda comparatoare 2 (n = 554 de comparații împerecheate) a fost de 87,4% (Î 95% 84,3–90,0; Kappa statistic 0,73).

Performanța clinică a testului Xpert HPV pentru speciemenle A și B din testul Papanicolau, sortată în funcție de grupa de vârstă a subiectului, a fost determinată atât pentru statusul bolii $\geq$ CIN2, cât și pentru statusul bolii $\geq$ CIN3. Performanța clinică în raport cu boala $\geq$ CIN2 este prezentată în Tabelul 4 și performanța clinică în raport cu boala $\geq$ CIN3 este prezentată în Tabelul 5.

Tabelul 4. Performanța testului Xpert HPV în raport cu boala $\geq$ CIN2, după grupa de vârstă

Grupă de vârstă	Pap A		Pap B	
	Sensibilitate (ÎI 95%)	Specificitate (ÎI 95%)	Sensibilitate (ÎI 95%)	Specificitate (ÎI 95%)
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)

Tabelul 5. Performanța testului Xpert HPV în raport cu boala $\geq$ CIN3, pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Pap A		Pap B	
	Sensibilitate (ÎI 95%)	Specificitate (ÎI 95%)	Sensibilitate (ÎI 95%)	Specificitate (ÎI 95%)
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)

A fost efectuat un al doilea studiu clinic pentru a evalua performanța testului Xpert HPV la populații care seamănă mai mult cu populațiile vizate de programele organizate de screening al cancerului de col uterin. Acest studiu a fost un studiu multicentric, cu comparare de metode, bazat pe specimene reziduale colectate în PreservCyt obținute de la femei cu vârsta de 20–60 de ani care participă la programe organizate de screening al cancerului de col uterin în Regatul Unit. Cu rare excepții, toate speciamentele colectate în acest studiu au fost colectate cu un dispozitiv similar unei periute conform prospectului ThinPrep. Aceleași două metode comparatoare au fost incluse în acest studiu, cu metoda comparatoare 1 ca metodă comparatoare primară și metoda comparatoare 2 ca metodă comparatoare secundară. Mărimile eșantionului pentru studiu au fost calculate pentru două grupe de vârstă (femei cu vârste de 20–29 de ani și femei cu vârste de 30–60 de ani) care ar sprijini evaluarea acordului (cu ÎI 95%) și calcularea coeficientului Kappa statistic (cu ÎI 95%) în raport cu fiecare metodă comparatoare.

În acest studiu, speciamentele reziduale cu rezultate ale evaluării citologiei au fost împărțite în trei alicote pentru evaluare cu testul Xpert HPV și metodele comparatoare 1 și 2. Secvența îndepărtării alicotelor pentru analiză cu Xpert HPV și metoda comparatoare 1 a fost randomizată astfel încât ~50% din primele alicote au fost utilizate pentru analiza Xpert HPV și 50% din primele alicote au fost utilizate pentru metoda comparatoare 1. A treia parte alicotă a fost întotdeauna rezervată pentru analiză cu metoda comparatoare 2. Indiferent de secvența părților alicote, flaconul cu specimenul sursă a fost amestecat

înainte de îndepărtarea fiecărei părți alicote, pentru a asigura omogenitatea specimenului. Analiza cu metodele comparatoare a fost finalizată conform prospectelor CE-IVD respective, care, din punct de vedere procedural, erau identice cu prospectele US-IVD; analiza rezultatelor utilizează parametrii limită din prospectele US-IVD.

O analiză a datelor studiului a demonstrat un acord substanțial între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 1. Acest acord este independent de categoria de vârstă a subiecților (vârste 20–29 și vârste 30–60) și de statusul citologic [normal (NILM, negativ pentru leziune intraepitelială sau malignitate) și mai rău decât normal (mai rău decât NILM)]. Un rezumat al acordului dintre testul Xpert HPV și metoda comparatoare 1 este prezentat în Tabelul 6.

Tabelul 6. Acord între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 1

Comparație între acorduri	n	Acord procentual pozitiv	Acord procentual negativ	Acord procentual global	Kappa statistic
Global^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)
Vârste 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)
Vârste 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)
Normal citologic	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)
Citologie > Normală	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 Estimările punctuale sunt conform indicațiilor. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

O analiză a datelor studiului demonstrează un bun acord între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 2. Acest acord este independent de categoria de vârstă a subiecților (vârste 20–29 și vârste 30–60) și de statusul citologic [normal (NILM) și mai rău decât normal (mai rău decât NILM)]. Un rezumat al acordului dintre testul Xpert HPV și metoda comparatoare 2 este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7. Acordul între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 2

Comparație între acorduri	n	Acord procentual pozitiv	Acord procentual negativ	Acord procentual global	Kappa statistic
Global^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)
Vârste 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)
Vârste 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)
Normal citologic	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)
Citologie > Normală	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 Estimările punctuale sunt conform indicațiilor. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

Ca măsură suplimentară a acordului analitic, în acest studiu a fost evaluată rata de pozitivitate a HPV după statusul citologic. În eșantioane de dimensiuni similare de specimene evaluate prin fiecare metodă, ratele de pozitivitate HPV raportate de cele trei metode HPV sunt similare și concordă în general cu ratele de pozitivitate HPV raportate la alte populații cu prevalență scăzută a bolii (de exemplu, Studiul ALTS). Un rezumat al ratelor de pozitivitate HPV măsurate prin fiecare metodă în funcție de statusul citologic este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8. Pozitivitatea HPV după metodă și statusul citologic

Categorie (Regatul Unit/SUA)	Testul Xpert HPV			Metoda comparatoare 1			Metoda comparatoare 2		
	Total	Poz.	% pozitiv	Total	Poz.	% pozitiv	Total	Poz.	% pozitiv
Normal/NILM	2.975	374	12,6	2975	362	12,2	2.975	367	12,3
La limită/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Discarioză de grad scăzut (ușoară)/LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Discarioză de grad înalt (moderat)/HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Discarioză de grad înalt (severă) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Altele	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 Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut.

^b Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt.

Un subset [245/3418 (7,2%)] din speciimenele înrolate în acest studiu a fost pretratată cu acid acetic glaciac (GAA) înainte de evaluarea HPV cu testul Xpert HPV și metodele comparatoare. Un centru a utilizat o versiune modificată a unei metodologii comerciale [70/1138 (6,2%); CytoLyt, Hologic, Crawley, Regatul Unit, UE], în timp ce celelalte două centre au utilizat proceduri dezvoltate în laborator pe baza metodei Espostis [148/1129 (13,1%) și respectiv 22/1151 (1,9%)].¹¹⁻¹³ Testul Xpert HPV demonstrează un bun acord cu metodele comparatoare, independent de statusul de pretratare cu GAA. Consultați Tabelul 9 și Tabelul 10.

Tabelul 9. Acord între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 1 în speciimene pretratate cu GAA^a

Comparație între acorduri	n	Acord procentual pozitiv	Acord procentual negativ	Acord procentual global	Kappa statistic
Pretratată cu 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)
Netratată	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 Estimările punctuale sunt conform indicațiilor. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

Tabelul 10. Acord între testul Xpert HPV și metoda comparatoare 2 în speciimene pretratate cu GAA^a

Comparație între acorduri	n	Acord procentual pozitiv	Acord procentual negativ	Acord procentual global	Kappa statistic
Pretratată cu 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)
Netratată	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 Estimările punctuale sunt așa cum sunt indicate. Intervalele de încredere sunt Î 95% Fisher-Exact.

17 Limită de detecție

Sensibilitatea analitică sau limita de detectare (LoD) a testului Xpert HPV a fost evaluată folosind:

1. Liniile de celule HPV pozitive: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) și HPV 68 (ME180) în soluție PreservCyt conținând un context de linie de celule HPV negative (C33A) și
2. plasmide ADN din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat țintă într-un context de ADN genomic feminin uman.

17.1 Linii de celule HPV pozitive

Limita de detectare (LoD) pentru HPV 16, HPV 18, HPV 45 și HPV 68 a fost estimată prin rularea de replicare de 20 la minimum șase concentrații pentru fiecare dintre liniile de celule utilizând un lot de reactivi din testul Xpert HPV. LoD-urile au fost estimate prin analiza Probit. LoD-urile revendicate au fost confirmate prin analizarea a cel puțin 20 de replicare diluate la concentrațiile estimate de LoD folosind trei loturi de reactivi ai testului Xpert HPV. LoD revendicată este definită ca fiind concentrația la care 95% din cel puțin 20 de replicare pe lot de reactiv sunt pozitive (Tabelul 11).

17.2 Plasmide ADN HPV

Limita de detectare (LoD) pentru 14 plasmide ADN HPV cu risc ridicat a fost confirmată cu un minim de 60 de replicări de către doi operatori și trei loturi de reactivi. Testele au fost efectuate în zile diferite. Nivelul (în copii per reacție PCR) la care rata totală de adevărat pozitivă este statistic mai mare de 95% combinată pe trei loturi de reactivi a fost determinat pentru fiecare dintre plasmidele ADN HPV (Tabelul 12).

Tabelul 11. Limită de detectare: Linii de celule HPV pozitive

Tip HPV	LoD estimată prin analiza Probit (celule/ml)	I ¹ 95%	I ¹ 99,9%	Nivel de concentrație (celule/ml)	Lot reactiv	Poz. din 20 replicare	Medie Ct (țintă)	Abatere standard Ct (țintă)	Medie Ct global (țintă)	Abatere standard Ct global (țintă)	% pozitiv	% global pozitive
16	71	55–87	52–127	122	Lotul 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Lotul 2	19	35,0	1,4			95	
					Lotul 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Lotul 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Lotul 2	19	35,3	0,9			95	
					Lotul 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Lotul 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Lotul 2	20	37,0	1,2			100	
					Lotul 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Lotul 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Lotul 2	19	35,9	0,7			95	
					Lotul 3	20	36,2	0,5			100	

Tabelul 12. Limită de detectare: Plasmide ADN HPV

Țintă	Nivel copie testată	Contor probe	FN	% pozitiv	Îl 95% unilateral mic	Medie Ct Grand	Abatere standard 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 Reproducibilitatea și precizia analizei

Precizia și reproducibilitatea testului Xpert HPV au fost evaluate într-un studiu multicentric de 12 zile, în care doi operatori de la fiecare dintre cele trei locații au testat în orb, de două ori pe zi, un grup de precizie cu 16 membri. Acest grup a fost compus atât din probe artificiale (celule cultivate care conțin diferite tipuri de HPV într-un context de celule cultivate care nu conțin HPV), cât și din specimene clinice combinate în PreservCyt. Fiecare centru a utilizat o configurație diferită a GeneXpert System (un centru a utilizat doar GX IV-uri, un centru a utilizat un GX XVI și un centru a utilizat un Infinity 80). Trei loturi de test HPV au fost utilizate pentru fiecare perioadă de patru zile de testare. La sfârșitul studiului, fiecare membru al grupului de precizie a fost evaluat de 144 de ori. Datele sunt rezumate după canalul de analiză, reprezentate ca 16 pentru canalul HPV 16, 18/45 pentru canalul HPV 18 și canalul HPV 45, 31 pentru canalul HPV 31 și canalul pentru alte tipuri, 51 pentru canalul HPV 51 și HPV 59 și 39 pentru canalul HPV 39 și canalul pentru alte tipuri. Consultați Tabelul 13 și Tabelul 14.

Tabelul 13. Precizia și reproducibilitatea testului Xpert HPV: Descrierea grupului și acordul pozitiv ^{a,b}

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Specimen artificial (HPV 16 înalt negativ)	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)
Specimen artificial (HPV 16 scăzut pozitiv)	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)
Specimen artificial (HPV 16 moderat pozitiv)	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)

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		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)
Specimen artificial (HPV 18 înalt negativ)	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)
Specimen artificial (HPV 18 scăzut pozitiv)	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)
Specimen artificial (HPV 18 moderat pozitiv)	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)

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		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)
Specimen artificial (HPV 68 înalt negativ)	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)
Specimen artificial (HPV 68 scăzut pozitiv)	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)
Specimen artificial (HPV 68 moderat pozitiv)	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)

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		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)
Specimen artificial (HPV 16/45/68 scăzut pozitiv)	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)
Specimen artificial (negativ)	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)
Specimen clinic combinat (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)

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Specimen clinic combinat (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)
Specimen clinic combinat (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)
Specimen clinic combinat (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)
Specimen clinic combinat (negativ)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză	Centrul 1		Centrul 2		Centrul 3		Acord total
		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 Acordul pentru speci­me­nele nega­tive și înalt nega­tive este pre­zen­tat ca % nega­tiv; acor­dul pen­tru speci­me­nele slab po­zi­tive și mo­de­rat po­zi­tive este pre­zen­tat ca % po­zi­tiv.
- b Studiul a in­clu­sit 34 de re­zul­tate necon­clu­den­te în to­tal: HPV 16 înalt nega­tiv(2); HPV 16 scă­zut po­zi­tiv(2); HPV 18 mo­de­rat po­zi­tiv(3); HPV 18 înalt nega­tiv(3); HPV 18 mo­de­rat po­zi­tiv(3); HPV 68 înalt nega­tiv(5); HPV 68 scă­zut po­zi­tiv(3); HPV 68 mo­de­rat po­zi­tiv(2); HPV 16, 45, 68(2); Specimen po­zi­tiv ar­ti­fi­cial nega­tiv(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); Specimen clinic com­bi­nat nega­tiv(2).

Tabelul 14. Reproducibilitate HPV Xpert: Variabilitatea Ct pentru membrii grupului^a

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză (analit specific)	n ^b	Ct mediu	Între centre		Între operatori		Între loturi		Între zile		În cadrul analizei		Total	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Specimen artificial (HPV 16 înalt negativ)	16 (16)	12	38,4	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)
Specimen artificial (HPV 16 scăzut pozitiv)	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
Specimen artificial (HPV 16 moderat pozitiv)	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
Specimen artificial (HPV 18 înalt negativ)	18/45 (18)	22	39,2	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)
Specimen artificial (HPV 18 scăzut pozitiv)	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
Specimen artificial (HPV 18 moderat pozitiv)	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
Specimen artificial (HPV 68 înalt negativ)	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
Specimen artificial (HPV 68 scăzut pozitiv)	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

Specimen (concentrație țintă și relativă)	Canal de analiză (analit specific)	n ^b	Ct mediu	Între centre		Între operatori		Între loturi		Între zile		În cadrul analizei		Total	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Specimen artificial (HPV 68 moderat pozitiv)	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
Specimen artificial (HPV 16/45/68 scăzut pozitiv)	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
Specimen artificial (negativ)	Negativ (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
Specimen clinic combinat (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)
	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
Specimen clinic combinat (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
Specimen clinic combinat (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)
	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	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)	NA (Nu se aplică)
Specimen clinic combinat (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
Specimen clinic combinat (negativ)	Negativ (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA indică date continue insuficiente pentru efectuarea unei analize ANOVA.

^b Rezultate cu valori Ct diferite de zero din totalul de 144.

19 Specificitate analitică

Un grup de 47 de organisme, inclusiv bacterii, ciuperci și virusuri care se găsesc în mod obișnuit în tractul urogenital feminin, precum și 12 tipuri de papilomavirus uman strâns înrudite, au fost testate cu testul Xpert HPV. Toate organismele au fost introduse în celule HPV negative (C33A) în soluție PreservCyt și în celule HPV negative combinate cu celule HPV 16 pozitive (SiHa) cu o limită de detectare de trei ori mai mare. Organismele și concentrațiile testate sunt enumerate în Tabelul 15. Specificitatea analitică a fost de 100% și niciun organism nu a interferat cu detectarea HPV 16.

Tabelul 15. Panel pentru specificitate analitică

Organism	Concentrație testată	Organism	Concentrație testată
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ UFC/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ celule/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ celule/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Virusul Epstein-Barr (EBV)	1 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	Virusul hepatitei B (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ celule/ml	Virusul hepatitei C (HCV)	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virusul imunodeficienței umane 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ copii/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virusul herpes simplex 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	Virusul herpes simplex 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ UFC/ml	Papilomavirus uman (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ celule/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ celule/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ celule/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ UFC/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ UFC/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ copii/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ UFC/ml		

^a Corpuri elementare.

20 Substanțe interferente

Substanțele endogene și exogene cu potențial de interferență care pot fi prezente în specișenele de col uterin au fost evaluate în raport cu performanța testului Xpert HPV. Substanțele au fost diluate individual în celule HPV negative combinate cu celule HPV 16 pozitive (SiHa) cu o limită de detectare de trei ori mai mare. Substanțele și concentrațiile testate sunt enumerate în Tabelul 16. S-a observat interferență cu sângele integral (0,25% v/v) în eșantionul de test, dar nu și cu celelalte substanțe endogene la concentrațiile de test specificate. Nu s-a observat interferență cu niciuna dintre substanțele exogene la concentrațiile de testare specificate, cu excepția cremei anti-mâncărime Vagisil (0,25% g/v) și a gelului hidratant Vagi Gard (0,5% g/v). Cremele groase pot avea ca rezultat întreruperea presiunii la concentrații peste 0,25% g/v în proba testată.

Tabelul 16. Substanțe potențial interferente

Substanță	Concentrație
Sânge integral	0,25% v/v
Mucus	0,15% v/v
Leucocite (PBMC)	1 x 10 ⁵ celule/ml
Cremă anti-mâncărime Vagisil	0,25% g/v
Cremă vaginală Clotrimazol	0,25% g/v
Cremă anti-hemoroidală Preparation H	0,25% g/v
Miconazol 3	0,25% g/v
Monistat 1	0,25% g/v
Cremă Zovirax pentru herpes bucal	0,25% g/v
Cremă hidratantă Vagisil	10% g/v
Gel hidratant Vagi-Gard	0,5% g/v
Unguent personal KY Jelly	10% g/v
Irigator medical YeastGard	10% v/v
Spumă contraceptivă vaginală Delfen	10% g/v
Duș vaginal medical VH Essentials cu povidonă iodată	10% v/v
Supozitoare deodorante feminine Norforms	10% g/v

21 Transferarea contaminării

A fost efectuat un studiu pentru a demonstra că cartușele GeneXpert autonome de unică folosință împiedică contaminarea prin transfer la rulara probelor negative în urma unor probe puternic pozitive în același modul GeneXpert. Studiul a constatat dintr-o probă negativă procesată în cadrul aceluiași modul GeneXpert imediat după o probă HPV 16 pozitivă în grad foarte mare (suficient de mare pentru a depăși 95% din rezultatele obținute de la specișene de la pacienți bolnavi în populația cu indicație de utilizare). Această schemă de testare a fost repetată de 20 de ori pe două module GeneXpert pentru un total de 42 de rulări, rezultând 20 de probe pozitive și 22 de probe negative. Toate cele 20 de probe pozitive au fost raportate corect drept HPV 16 pozitive și toate cele 22 de probe negative au fost raportate corect drept HPV negative.

22 Referințe

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. Preluat 4 ianuarie 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. (Consultați cea mai recentă ediție.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Consultați cea mai recentă ediție.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, Ediția 48. 2007.
9. REGULAMENTUL (CE) NR. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE (de modificare a Regulamentului (CE)).
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*. Londra: 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. În *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; ediția a 3-a: 1.

23 Locația sediului central al Cepheid

Sediul central

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

24 Asistență tehnică

Înainte de a contacta Serviciul de asistență tehnică Cepheid, colectați următoarele informații:

- Denumirea produsului
- Numărul de lot
- Numărul de serie al instrumentului
- Mesajele de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Asistență tehnică Statele Unite

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

Asistență tehnică Franța

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

Informațiile de contact pentru toate birourile de asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabel de simboluri

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i>
	A nu se reutiliza
	Cod lot
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Atenție
	Producător
	Țara de fabricație
	Conține material suficient pentru <i>n</i> teste
	Control
	Data de expirare
	Marcaj CE – Conformitate Europeană
	Limitarea temperaturii
	Riscuri biologice
	Avertizare
	Reprezentant autorizat în Elveția
	Importator
	Țara de origine: Suedia
	Țara de origine: Statele Unite ale Americii



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

CH REP

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



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



26 Istoricul revizuirilor

Secțiune	Descrierea modificării
Rezumat și explicații	Eliminat conținutul specific UKCA.
Materiale furnizate	A fost clarificată originea animală a stabilizatorului proteic utilizat în produs.
Test/Reactiv	Eliminat conținutul specific UKCA.
Pericole chimice	Eliminat conținutul specific UKCA.
Controlul calității	Greșeala de ortografie a fost corectată.
Interpretarea rezultatelor	Nota de după Tabelul 1 a fost corectată pentru a face referire la teste.
Performanță clinică	A fost eliminat conținutul specific UKCA din textul care urmează Tabelului 5. Tabelele 6, 7, 8, 9 și 10 au fost actualizate pentru a se alinia la raportul studiului clinic R082B revizuit.
Specificitate analitică	Formatarea a fost corectată în Tabelul 15.
Locația sediului central al Cepheid	A fost eliminată adresa sediului central european.
Asistență tehnică	Eliminat conținutul specific UKCA.
Tabel de simboluri	S-au adăugat simbolurile pentru țara de origine: Suedia și Statele Unite ale Americii. Simbolurile au fost actualizate conform EN ISO 15223:1-2021.