

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Uputstvo za upotrebu



Obaveštenja o zaštitnim znakovima, patentima i autorskom pravu

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid®, logotip Cepheid, GeneXpert® i Xpert® su zaštitni znakovi kompanije Cepheid registrovani u SAD i drugim zemljama.

Svi ostali zaštitni znakovi su vlasništvo njihovih vlasnika.

KUPOVINA OVOG PROIZVODA PRENOSI KUPCU NEPRENOSIVO PRAVO DA GA KORISTI U SKLADU S OVIM UPUTSTVOM ZA UPOTREBU. NIKAKVA DRUGA PRAVA SE NE PRENOSE IZRIČITO, PODRAZUMEVANO ILI ZABRANOM PORICANJA PRETHODNE IZJAVE. ŠTAVIŠE, NIKAKVA PRAVA NA DALJU PRODAJU SE NE DOBIJAJU KUPOVINOM OVOG PROIZVODA.

© 2014–2025 Cepheid.

Pogledajte Odeljak 26 Istoriju revizija za opis promena.

Xpert® HPV

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Vlasničko ime

Xpert® HPV

2 Opšteprihvaćeni ili uobičajeni naziv

Xpert HPV test

3 Predviđena upotreba

Xpert HPV test je kvalitativni *in vitro* test za detekciju E6/E7 regiona virusnog DNK genoma visokorizičnog humanog papiloma virusa (HPV) u uzorcima pacijenata. Test obavlja multipleksnu amplifikaciju ciljane DNK pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) u realnom vremenu 14 visokorizičnih HPV tipova u jednoj analizi. Xpert HPV posebno identifikuje tipove HPV 16 i HPV 18/45 u dva različita kanala za detekciju i prijavljuje 11 drugih visokorizičnih tipova (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) u zbirnom rezultatu. Uzorci su ograničeni na cervikalne ćelije prikupljene u PreservCyt® rastvoru (Hologic Corp.). Cervikalni uzorci prikupljeni u PreservCyt rastvoru koji su prethodno tretirani glacijalnom sirćetnom kiselinom (GAA) radi lize prekomernih eritrocita za citološki pregled, takođe su potvrđeni za upotrebu sa Xpert HPV testom.

Indikacije za Xpert HPV test:

- Xpert HPV test se može koristiti sa Papa uzorkom kako bi se procenilo prisustvo ili odsustvo visokorizičnih tipova HPV-a. Ove informacije, zajedno sa procenom lekara o medicinskoj istoriji pacijenta, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smernicama, mogu se koristiti za vođenje lečenja pacijenta.
- Xpert HPV test se može koristiti sa Papa uzorkom kako bi se procenilo prisustvo ili odsustvo HPV genotipova 16 i 18/45. Ove informacije, zajedno sa procenom lekara o medicinskoj istoriji pacijenta, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smernicama, mogu se koristiti za vođenje lečenja pacijenta.

4 Sažetak i objašnjenje

Perzistentna infekcija visokorizičnim HPV-om je glavni uzročnik cervikalnog karcinoma i prekursor za cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN). Prisustvo HPV-a je povezano sa više od 99% slučajeva raka grlića materice širom sveta.¹ HPV je mali, dvolančani DNK virus bez omotača, sa genomom od približno 8000 nukleotida. Postoji više od 150 različitih tipova HPV-a i približno 40 tipova HPV-a koji mogu inficirati humanu anogenitalnu sluzokožu.² Međutim, samo podskup od približno 14 tipova se smatra visokorizičnim za razvoj cervikalnog karcinoma i prekursorskih lezija. Skorašnja saznanja ukazuju na to da testovi i protokoli za skrining, zasnovani na specifičnim tipovima visokorizičnih HPV-DNK, treba da se fokusiraju na HPV tipove 16, 18 i 45.³ Na globalnoj osnovi, HPV tipovi 16, 18 i 45 pronađeni su u 75% svih skvamoznih karcinoma, a određeno je da su povezani sa približno 80% svih invazivnih cervikalnih karcinoma.^{4,5}

Napomena U ovoj publikaciji „HPV“ ili „HR HPV“ znači „visokorizični HPV“, osim ako je drugačije navedeno.

5 Princip postupka

Xpert HPV test je automatizovani test za kvalitativnu detekciju i diferencijaciju HPV DNK. Test se izvodi na Cepheid GeneXpert sistemima instrumenata.

GeneXpert sistemi instrumenata automatizuju i integrišu obradu uzoraka, lizu ćelija, prečišćavanje uzoraka, amplifikaciju nukleinske kiseline i detekciju ciljanih sekvenci u kliničkim uzorcima pomoću PCR-a u realnom vremenu. Sistemi se sastoje od instrumenta, računara i unapred instaliranog softvera za obavljanje testova i pregled rezultata. Sistemi zahtevaju upotrebu GeneXpert patrona za jednokratnu upotrebu koje sadrže PCR reagens, čine kućište za uzorke i izvršavaju PCR obradu. Kako su patrone samostalne, unakrsna kontaminacija između uzoraka je svedena na minimum. Za potpune opise sistema, pogledajte odgovarajući *GeneXpert Dx sistemski priručnik za operatera* ili *GeneXpert Infinity sistemski priručnik za operatera*.

Xpert HPV test obuhvata reagens za detekciju visokorizične HPV. Xpert HPV test je dizajniran za upotrebu sa cervikalnim uzorcima prikupljenim u PreservCyt pomoću medicinskog sredstva u obliku metlice ili kombinacije endocervikalne četkice/špatule. Cervikalni uzorci koji su prethodno tretirani određenim metodama pomoću glacijalne sirćetne kiseline (GAA), takođe se mogu koristiti. Cervikalni uzorci prikupljeni u PreservCyt rastvoru, potvrđeni su za upotrebu sa Xpert HPV testom. Poštujte uputstva proizvođača za prikupljanje cervikalnih uzoraka.

Kontrola adekvatnosti uzoraka (SAC) i kontrola provere sonde (PCC) su takođe uključeni u patronu. SAC reagensi detektuju prisustvo jedne kopije humanog gena i nadgledaju da li uzorak sadrži odgovarajući broj humanih ćelija, kako bi se obavila kvalitativna procena HPV statusa. PCC proverava rehidrataciju reagensa, postavljanje PCR epruvete u patronu, integritet sonde i stabilnost boje.

Kanali sadrže prajmere i sonde za detekciju specifičnih genotipova ili pulovanih rezultata na sledeći način: „SAC; primarno” za kontrolu adekvatnosti uzorka, „HPV 16; „primarno” za HPV 16, „HPV 18_45; primarno” za HPV 18/45 pulovani rezultat, „P3; primarno” za pulovani rezultat bilo kog HPV tipa 31, 33, 35 52, ili 58, „P4: Primarno” za pulovani rezultat bilo HPV tipova 51 ili 59 i „P5; primarno” za pulovani rezultat bilo kog HPV tipa 39, 56, 66 ili 68. Za primer legende analize, pogledajte Sliku 5.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Materijal koji se isporučuje uz proizvod

Xpert HPV komplet (GXHPV-CE-10) sadrži dovoljno reagenasa za obradu 10 uzoraka za kontrolu kvaliteta i/ili uzoraka.

Komplet sadrži sledeće:

Xpert HPV patrone sa integrisanim reakcionim epruvetama	10
• Perla 1 i 2 (zamrznute i osušene) • Pufer reagens	1 po patroni 2,0 ml po patroni
Pipete za prenos (1 mL)	10
CD	1
• Datoteke sa definicijom ispitivanja (ADF) • Uputstva za uvoz ADF-a u GeneXpert softver • Uputstvo za upotrebu (uputstvo u pakovanju)	

Napomena

Bezbednosni listovi (SDS) dostupni su na veb-sajtu www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com na kartici **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Napomena

Stabilizator proteina goveđeg porekla u zrnima ovog proizvoda proizveden je i izrađen isključivo od goveđe plazme poreklom iz Sjedinjenih Američkih Država. Životinjama nije davan nijedan protein preživara ili drugi proteini životinjskog porekla; životinje su prošle ante- i post-mortem testiranje. Tokom obrade nije bilo mešanja materijala sa drugim materijalima životinjskog porekla.

6.2 Skladištenje i rukovanje

- Skladištite Xpert HPV patrone i reagense na temperaturi od 2–28°C.
- Nemojte otvarati patronu dok niste spremni za testiranje. Iskoristite patronu u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca patrone.
- Nemojte koristiti reagense i patrone kojima je istekao rok trajanja.
- Nemojte koristiti patronu koja je procurela.

6.3 Materijali koji su potrebni, ali nisu isporučeni

- Cervikalni uzorak prikupljen u PreservCyt pomoću medicinskog sredstva u obliku metlice ili kombinacije endocervikalne četkice/špatule
- GeneXpert Dx System ili GeneXpert Infinity System (kataloški broj se razlikuje u zavisnosti od konfiguracije): Instrument GeneXpert, računar, skener bar-koda, Priručnik za operatera.
 - GeneXpert Dx System: Verzija softvera 4.3 ili novija.
 - GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48: Softver Xpertise verzija 6.1 ili novija.
- Odgovarajuće GeneXpert Instrument System uputstvo za operatera
- Štampač (Ako je štampač neophodan, kontaktirajte Cepheid tehničku podršku da dogovorite kupovinu preporučenog štampača.)

7 Upozorenja i mere predostrožnosti

7.1 Opšte informacije

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Patogeni mikroorganizmi, uključujući viruse hepatitisa i humani imunodeficientni virus (HIV), mogu biti prisutni u kliničkim uzorcima. Tretirajte sve biološke uzorke, uključujući i korišćene patrone, kao da mogu da prenose infektivne agense. Kako često nije moguće znati šta bi moglo biti zarazno, svi biološki uzorci treba da se tretiraju standardnim merama predostrožnosti. Smernice za rukovanje uzorcima dostupne su u američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde.^{6,7}
- Pridržavajte se bezbednosnih procedura vaše ustanove za rad sa hemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Biološke uzorke, sredstva za prenos i iskorišćene patrone treba smatrati sposobnim za prenos infektivnih agenasa i zahtevaju standardne mere predostrožnosti. Pridržavajte se procedura za pravilno odlaganje iskorišćenih patrona i neiskorišćenih reagenasa u vašoj ustanovi. Ovi materijali mogu imati karakteristike hemijski opasnog otpada i zahtevaju posebne nacionalne ili regionalne procedure za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne daju jasne smernice o pravilnom odlaganju, biološke uzorke i iskorišćene patrone treba odlagati prema smernicama WHO (SZO, Svetska zdravstvena organizacija) za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada.
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa i menjanje rukavica između rukovanja uzorcima pacijenata, kako bi se izbegla kontaminacija uzoraka.

7.2 Prikupljanje uzorka, transport i skladištenje

• Prikupljanje uzorka

Cervikalni uzorci prikupljeni u PreservCyt rastvoru potvrđeni su za upotrebu sa Xpert HPV testom. Poštujte uputstva proizvođača za prikupljanje cervikalnih uzoraka.

• Transport uzorka

Cervikalni uzorci prikupljeni u PreservCyt rastvoru mogu se transportovati na temperaturi od 2–30°C. Transport HPV uzoraka mora biti u skladu sa propisima zemlje, saveznim, državnim i lokalnim propisima za transport etioloških agenasa.⁸

• Skladištenje uzorka

Cervikalni uzorci prikupljeni u PreservCyt rastvoru mogu se čuvati na temperaturi od 2–30°C do šest meseci nakon datuma prikupljanja.

7.3 Analiza/reagens

- Nemojte zamenjivati Xpert HPV reagensne drugim reagensima.
- Nemojte otvarati poklopac Xpert HPV patrone dok ne budete spremni da dodate uzorak tokom testiranja.
- Nemojte koristiti patronu koja je pala nakon što ste je izvadili iz pakovanja.
- Nemojte protresati patronu. Protresanje ili ispuštanje patrone nakon otvaranja patrone može dovesti do nevažećih rezultata.
- Nemojte postavljati nalepnicu za ID uzorka na poklopac patrone niti na nalepnicu sa bar-kodom.
- Nemojte koristiti patronu čija je reakciona epruveta oštećena.
- Svaka jednokratna Xpert HPV patrona koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovo koristiti obrađene patrone.
- Nosite čiste laboratorijske mantile i rukavice. Promenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme uzorcima ili kontrolama, temeljno očistite kontaminiranu oblast rastvorom kućnog izbeljivača na bazi hlora razblaženog u odnosu 1:10, a zatim 70% etanolom ili 70% izopropanolom. Obrišite radne površine i sačekajte da se potpuno osuše pre nego što nastavite.

8 Opasnosti od hemikalija^{9,10}

Sastojci se ne smatraju opasnim prema EU direktivama za klasifikaciju i obeležavanje supstanci ili smeša, niti prema Globalnom harmonizovanom sistemu za klasifikaciju i obeležavanje supstanci ili smeša.

9 Postupak

Pre započinjanja ovih postupaka, uverite se da GeneXpert instrument radi na GeneXpert Dx verziji softvera 4.3 ili novijoj, ili na Xpertise verziji softvera 6.1 ili novijoj.

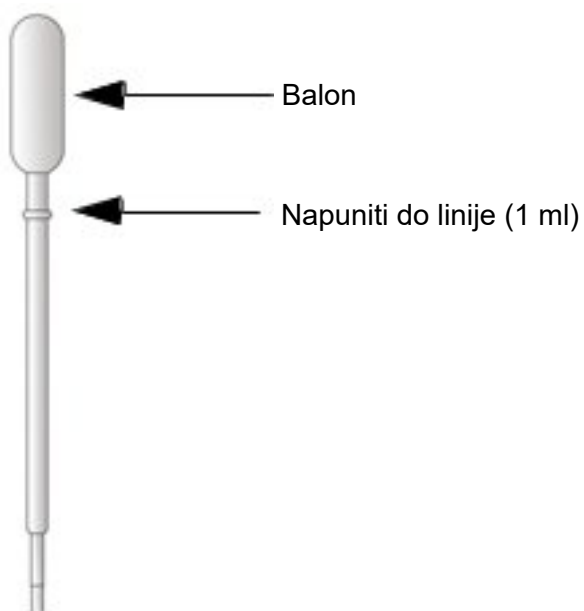
Važno Započnite test u roku od 30 minuta od otvaranja poklopca patrone..

9.1 Priprema patrone

Da biste dodali uzorak u Xpert HPV patronu:

1. Pribavite sledeće stavke:
 - Xpert HPV patrona.
 - Pipeta za prenos (priloženo). Linija na pipeti označava zapreminu od 1 mL.
 - Uzorak prikupljen i obeležen na odgovarajući način.
2. Pregledajte test patronu na oštećenja. Ako je oštećena, nemojte je koristiti.
3. Otvorite poklopac patrone.
4. Pomešajte uzorak tako što ćete nežno okrenuti bočicu sa uzorkom 8 do 10 puta, ili kratko mešajte u vorteks mešalici pri polovini brzine neprekidno 5 sekundi.
5. Otpakujte pipetu za prenos.
6. Otvorite poklopac bočice sa uzorkom, pritisnite balon pipete, uvedite pipetu u bočicu i otpustite balon kako biste napunili pipetu za prenos do linije od 1 mL. Pogledajte Slika 1. Pobrinite se za to da je pipeta napunjena bez mehurića vazduha.

Važno Izbegavajte dodavanje prekomerne količine mukusa u patronu.



Slika 1. Pipeta za prenos i oznaka za nivo napunjenosti

7. Ispraznite sadržaj pipete u komoru za uzorke patrone. Pogledajte Slika 2.



Slika 2. Xpert HPV patrone (pogled odozgo)

8. Zatvorite poklopac patrone.

9.2 Pokretanje testa

Važno Pre nego što započnete test, uverite se da su Xpert HPV Assay Definition Files (ADF) uvezene u softver. Ovaj odeljak navodi osnovne korake za izvođenja testa. Za detaljna uputstva, pogledajte Priručnik za operatera GeneXpert Dx sistema ili Priručnik za operatera GeneXpert Infinity sistema.

Napomena Koraci koje pratite mogu se razlikovati ako je administrator sistema promenio podrazumevani tok rada sistema.

Ovaj odeljak navodi podrazumevane korake za rukovanje GeneXpert sistemom. Za detaljna uputstva, pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, u zavisnosti od modela koji se koristi.

1. Uključite GeneXpert Instrument System:

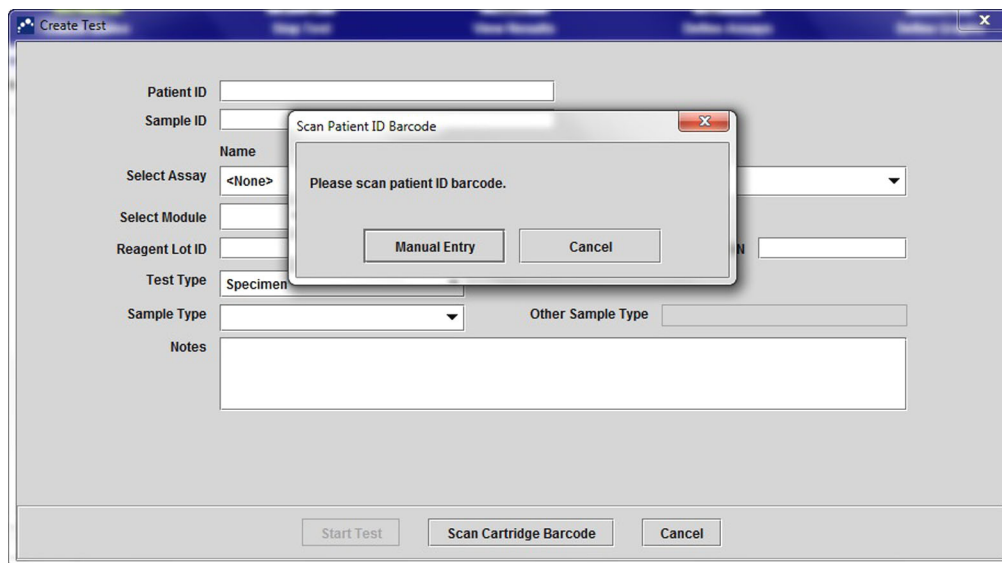
- Ako koristite GeneXpert Dx instrument, prvo uključite instrument, a zatim uključite računar. Softver GeneXpert će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice za GeneXpert Dx softver na Windows® radnoj površini.

ili

- Ako koristite GeneXpert Infinity instrument, uključite instrument. GeneXpert softver će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice Xpertise softvera na Windows radnoj površini.

2. Prijavite se na softver sistema instrumenta GeneXpert koristeći svoje korisničko ime i lozinku.

3. U prozoru GeneXpert sistema, kliknite na **Kreiraj test** (GeneXpert Dx) ili kliknite na **Nalozi i Naruči test** (Infinity). Pojavljuje se prozor 'Kreiraj test'. Pogledajte Slika 3.



Slika 3. Prozor Kreiraj test GeneXpert Dx

- Skenirajte ili unesite ID pacijenta (Patient ID) (opciono). Ako unosite ID pacijenta (Patient ID) postarajte se da ID pacijenta (Patient ID) bude tačno upisan. ID pacijenta (Patient ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results).
- Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), postarajte se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka (Sample ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results) i svim izveštajima. Prikazuje se dijalog Skeniraj patronu (Scan Cartridge).
- Skenirajte barkod na Xpert HPV patroni. Pojavljuje se prozor 'Kreiraj test'. Korišćenjem informacija sa bar-koda softver automatski popunjava sledeća polja: Izaberi analizu (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj patrone (Cartridge SN) i Datum isteka roka (Expiration Date).

Napomena Ako bar-kod na Xpert HPV patroni ne može da se skenira, razmotrite ponavljanje testa sa novom patronom prateći postupak u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

Patient ID: P177834
 Sample ID: S23433

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

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

Slika 4. Prozor GeneXpert Dx Kreiraj test sa padajućim menijem izbor analize

7. Iz padajućeg menija **izbor analize** (pogledajte Slika 4), izaberite odgovarajući Assay Definition File (ADF) za naručeni HPV test.

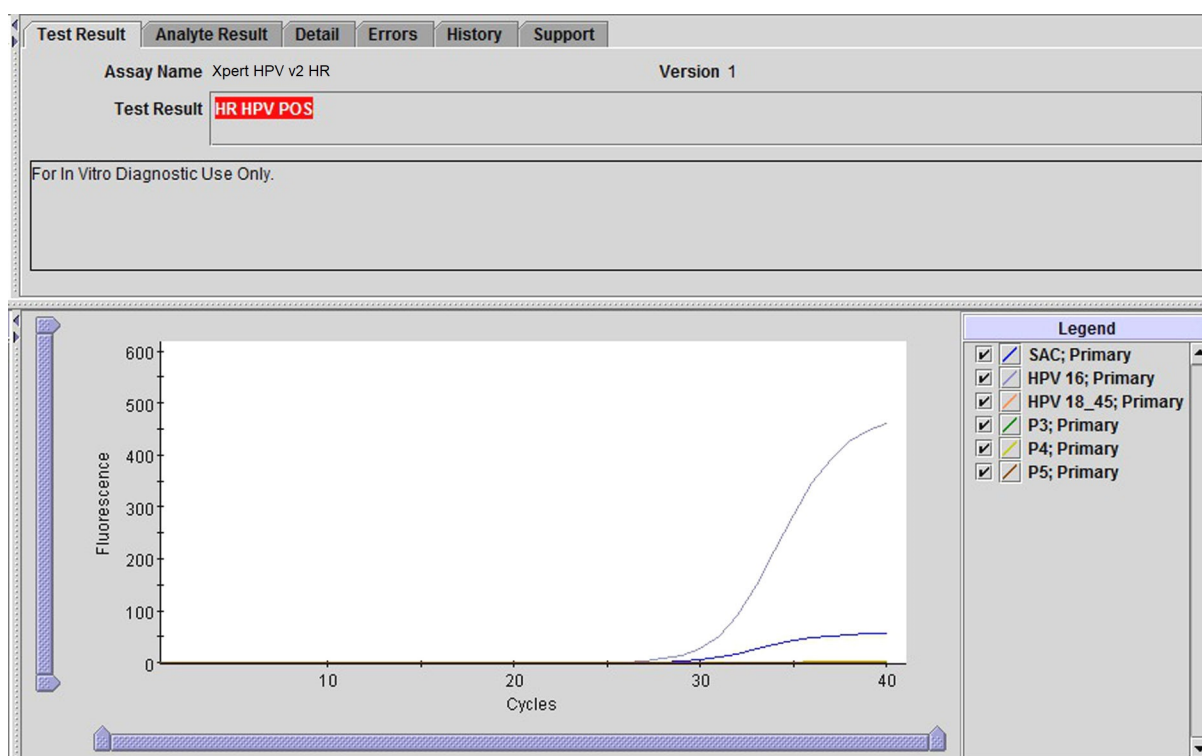
Xpert HPV test se može konfigurirati tako da podrazumeva bilo koju od tri ADFs, prema nahođenju laboratorije. Zahtevi kliničkog lekara za refleksnu genotipizaciju HPV 16 ili HPV 18/45, mogu se naručiti u okviru specifičnog testa za HPV genotipizaciju, ili gde je indikovano, mogu se izvesti kao deo kompletnog testiranja na visokorizičnu HPV i testa genotipizacije.

- Samo test na visokorizičnu HPV: Izaberite **Xpert HPV HR** da biste dobili izveštaj o pozitivnom ili negativnom sveukupnom rezultatu za prisustvo bilo kog od 14 visokorizičnih tipova HPV-a. Primer je prikazan u Slika 5.
- HPV 16, 18/45 test genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV 16_18-45** izveštaj o pozitivnom ili negativnom rezultatu za:
 - HPV 16 i za
 - HPV 18 ili HPV 45 genotip.

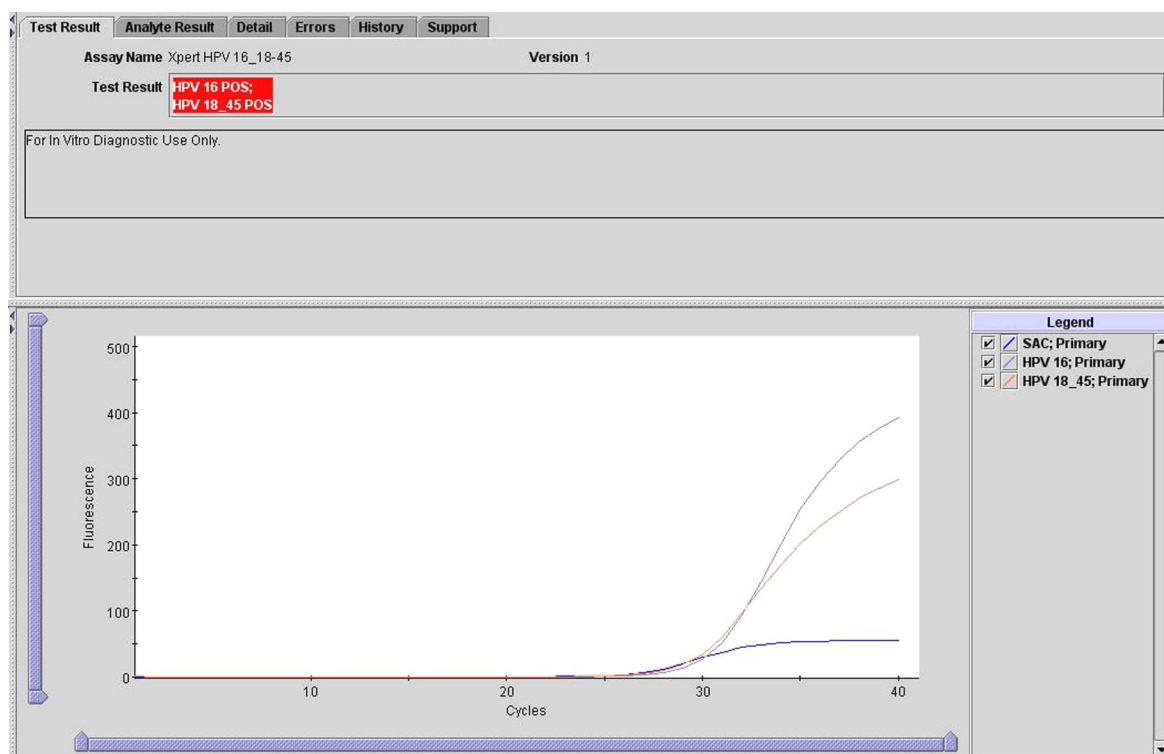
Specifični rezultati svih ostalih HPV tipova se ne prikupljaju, niti se prikazuju. Primer je prikazan u Slika 6.

- Kombinovani visokorizični HPV test i test HPV genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV HR_16_18-45** izveštaj o pozitivnom ili negativnom rezultatu za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisustvo bilo kog od preostalih 11 visokorizičnih tipova kao „Ostalo HR HPV“. Primer je prikazan u Slika 7.

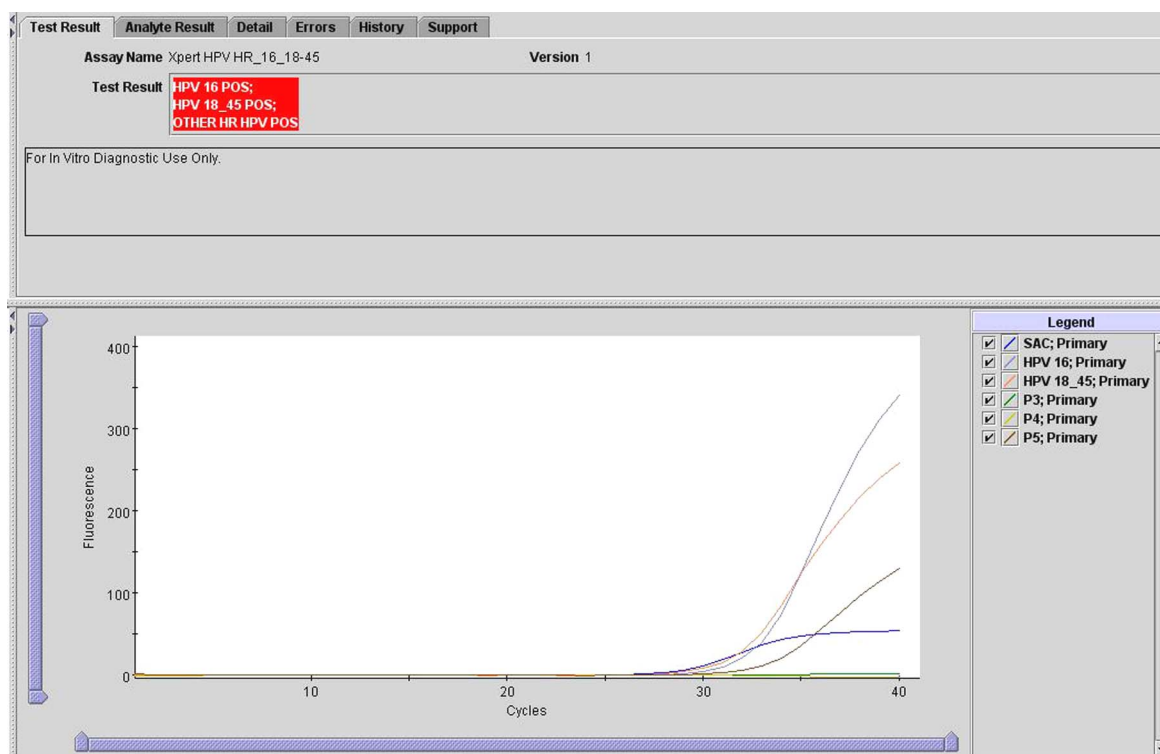
Napomena Kada se test započne, prikupljaće se samo rezultat odabrane analize u ovom koraku. Neprikupljeni podaci se ne mogu povratiti.



Slika 5. HPV HR pozitivno



Slika 6. HPV 16_18-45 pozitivno



Slika 7. HPV HR_16_18-45 pozitivno

8. Kliknite **Start Test** (GeneXpert Dx) ili **Submit** (Infinity). Ako sistem zatraži, unesite svoju lozinku.
 9. Za GeneXpert Infinity sistem, postavite patronu na pokretnu traku. Patrona će se automatski ubaciti, test će se pokrenuti, a iskorišćena patrona će biti postavljena u kontejner za otpad.
- ili

Za GeneXpert Dx instrument:

- a. Otvorite vrata modula instrumenta na kojima treperi zeleno svetlo i ubacite patronu.
- b. Zatvorite vrata. Test započinje i zeleno svetlo prestaje da treperi. Kada je test završen, svetlo se isključuje.
- c. Sačekajte dok sistem ne otpusti bravu vrata pre nego što otvorite vrata modula i izvadite patronu.
- d. Korišćene patrone treba baciti u odgovarajuće kontejnere za otpad uzoraka u skladu sa standardnom praksom vaše ustanove.

Napomena Vreme do dobijanja rezultata iznosi oko 60 minuta.

10 Prikazivanje i štampanje rezultata

Za detaljnija uputstva o prikazivanju i štampanju rezultata, pogledajte *GeneXpert Dx sistemski priručnik za operatera* ili *GeneXpert Infinity sistemski priručnik za operatera*.

11 Kontrola kvaliteta

Svaki test uključuje kontrolu provere sonde (PCC) i kontrolu adekvatnosti uzorka (SAC).

- **Kontrola provere probe (PCC):** Pre početka PCR reakcije, GeneXpert instrument meri fluorescentni signal sa proba kako bi nadgledao rehidraciju zrna, punjenje reakcione epruvete, integritet probe i stabilnost boje. PCC je uspešna ako su kriterijumi za prihvatanje ispunjeni.
- **Kontrola adekvatnosti uzorka (SAC):** SAC reagens detektuje prisustvo jedne kopije humanog gena prisutne u jednoj kopiji po ćeliji i nadgleda da li uzorak sadrži humanu DNK.
- **Spoljne kontrole:** Spoljne kontrole se mogu koristiti u skladu sa lokalnim, državnim i saveznim zahtevima organizacija za akreditaciju, prema potrebi.

12 Tumačenje rezultata

Rezultati su tumačeni putem GeneXpert sistema instrumenata iz izmerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračunavanje i biće prikazani na kartici Rezultati testa (Test Result) u prozoru Prikaz rezultata (View Results). Xpert HPV test pruža rezultate testiranja za HPV ciljeve, u skladu sa rezultatima i tumačenjima prikazanim u Tabela 1.

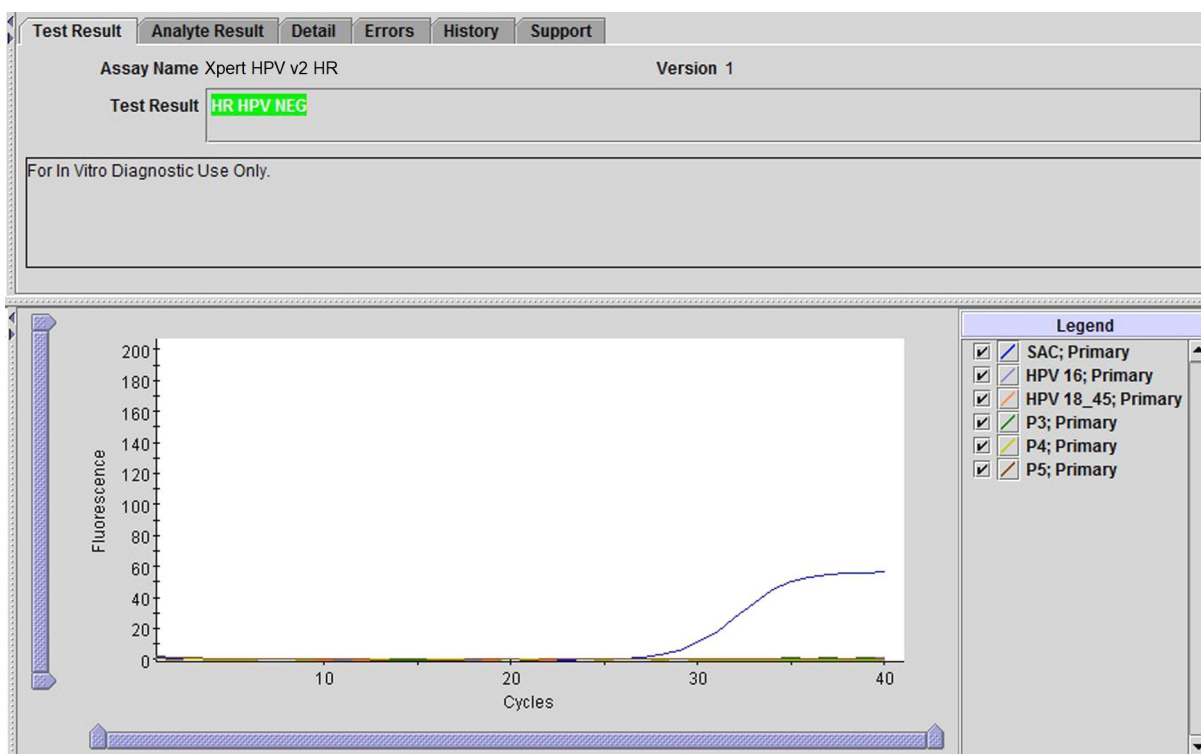
Napomena Kada se test započne, prikuplja se samo rezultati odabranog testa.

Tabela 1. Xpert HPV rezultati i interpretacije

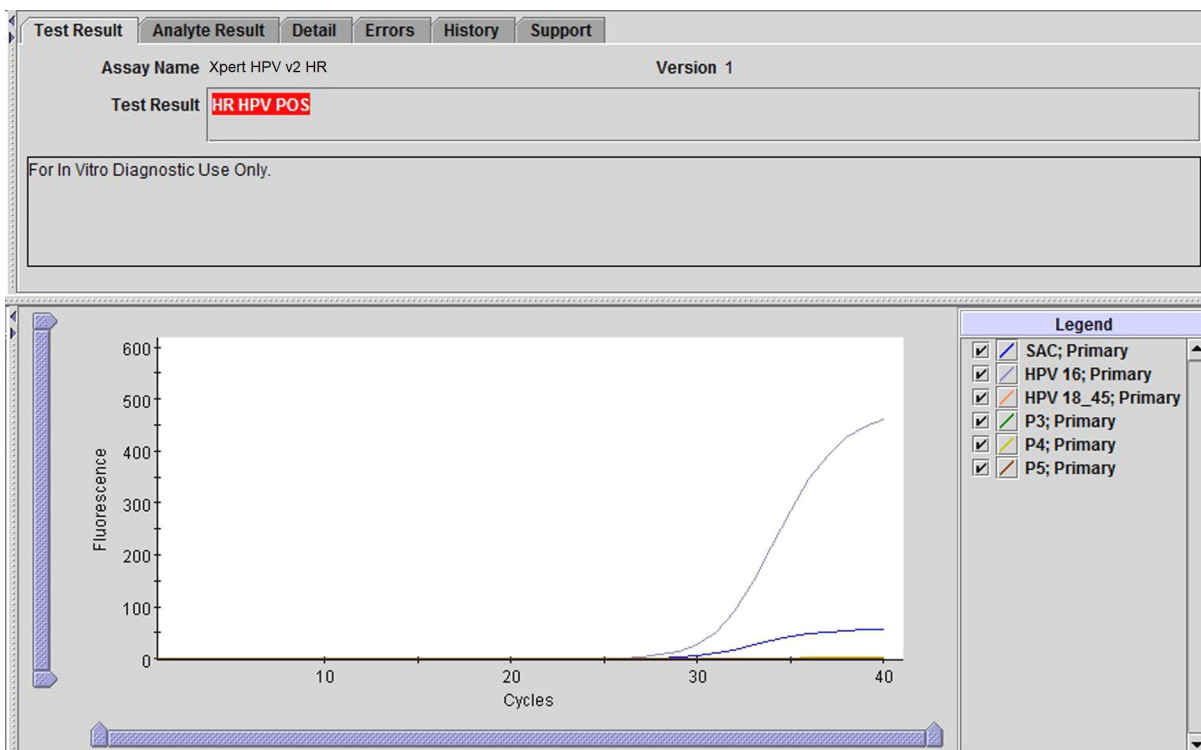
Rezultat	Tumačenje
HR HPV POZ (POS) Pogledajte Slika 9.	Visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
HPV 16 POZ. (POS) Pogledajte Slika 11, Slika 13 i Slika 16.	HPV 16 DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana HPV 16 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
HPV 18_45 POZ. (POS) Pogledajte Slika 14 i Slika 16.	HPV 18_45 DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
OSTALE HR HPV POZ. (OTHER HR HPV POS) Pogledajte Slika 15 i Slika 16.	Ostala visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer ostala visokorizična HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.

Rezultat	Tumačenje
HR HPV NEG. (NEG) Pogledajte Sliku 8.	Visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. - Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. - SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
HPV 16 NEG. (NEG) Pogledajte Sliku 10, Sliku 12, Sliku 14 i Sliku 15.	HPV 16 DNK je ispod nivoa detekcije. - Ciljana HPV 16 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. - SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
HPV 18_45 NEG. (NEG) Pogledajte Sliku 10, Sliku 11, Sliku 12, Sliku 13 i Sliku 15.	HPV 18-45 DNK je ispod nivoa detekcije. - Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. - SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
OSTALE HR HPV NEG. (OTHER HR HPV NEG) Pogledajte Sliku 12, Sliku 13 i Sliku 14.	Ostala visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. - Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. - SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Sliku 17.	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. - SAC: NEUSPEŠNO (FAIL); SAC nije u važećem opsegu i/ili je krajnja tačka fluoroscencije ispod podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
GREŠKA (ERROR)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. - SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - PCC: NEUSPEŠNO* (FAIL*); svi ili jedan od rezultata provere probe je neuspešan. * Ako je provera sonde uspešna, grešku uzrokuje maksimalno prekoračenje pritiska koje prelazi prihvatljivi opseg ili kvar sistemske komponente.
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. NO RESULT (NEMA REZULTATA) ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primer, operater je zaustavio test koji je bio u toku ili je došlo do nestanka struje. - HPV: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - PCC: NP (nije primenjivo) (NA (not applicable))

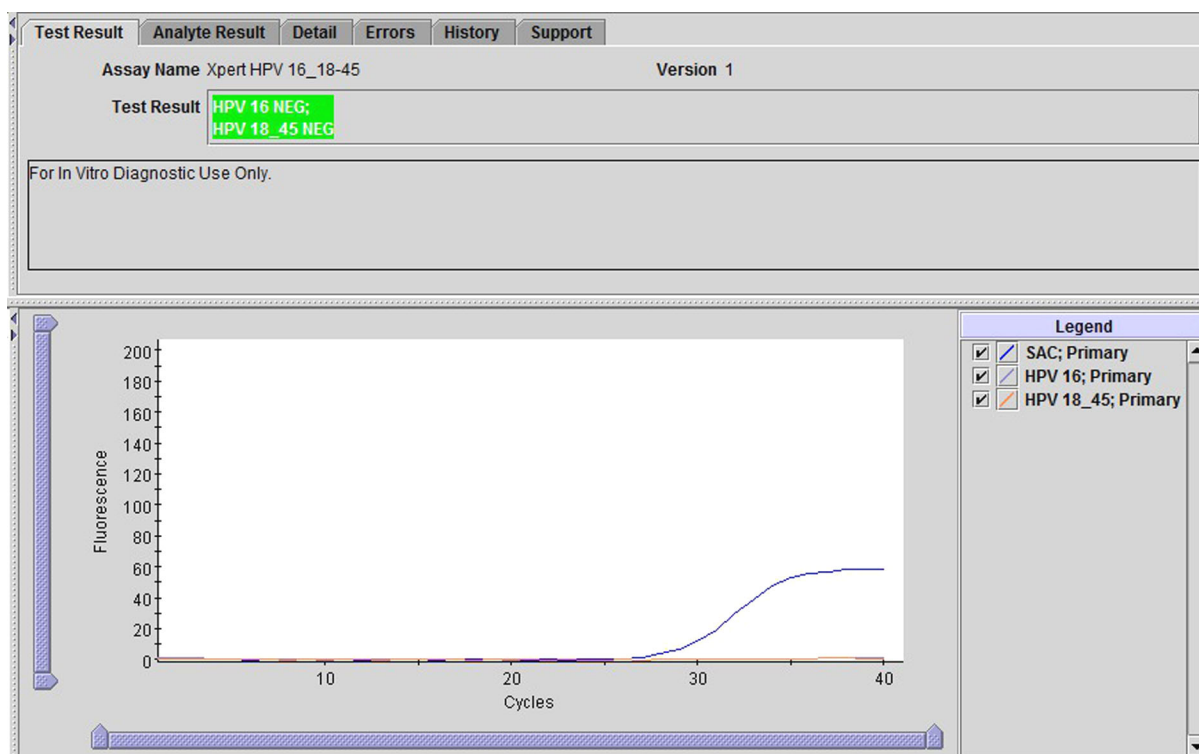
Napomena Ekрани prikazani u ovom odeljku prikazuju primere korišćenja tri analize. Slika 8 i Slika 9 koristite Xpert HPV HR, Slika 10 i Slika 11 koristite Xpert HPV 16_18-45, i Slika 12 preko Slika 14 koristite Xpert HPV HR_16_18-45 iz padajućeg menija. (Pogledajte Odeljak 9.2. Pokretanje testa i padajući meni prikazan u Slika 4).



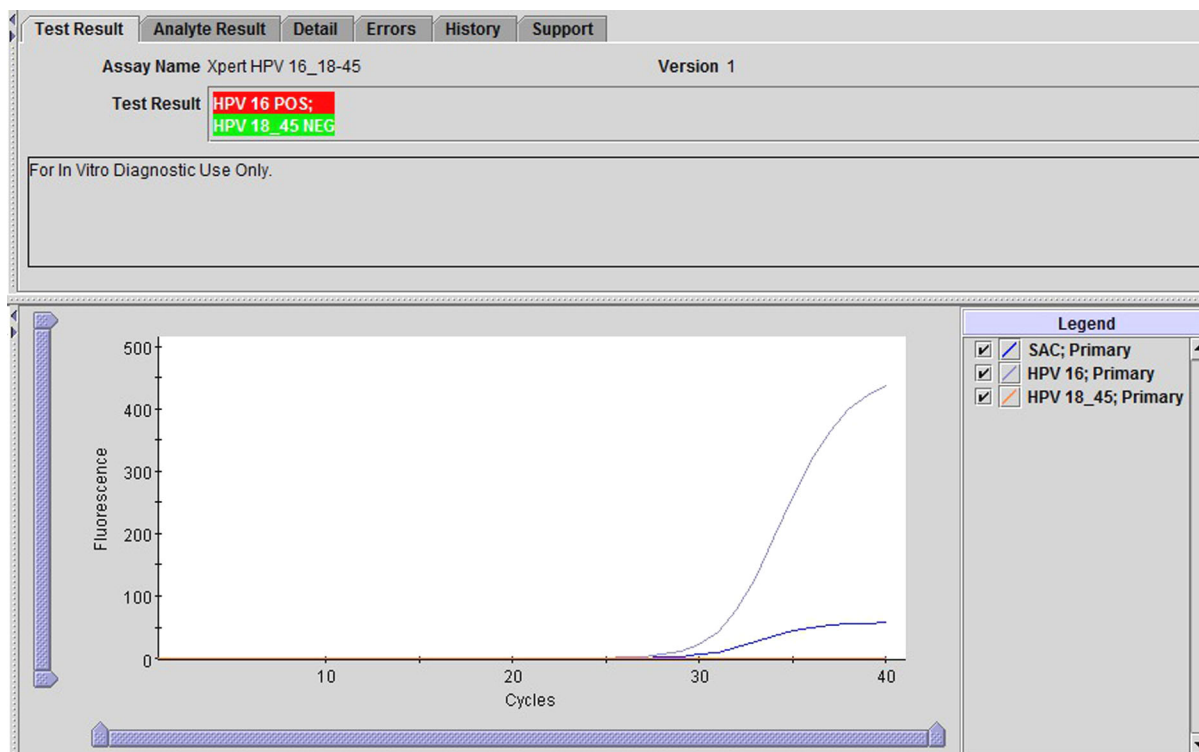
Slika 8. Visokorizični HPV negativan (rezultat pomoću Xpert HPV HR)



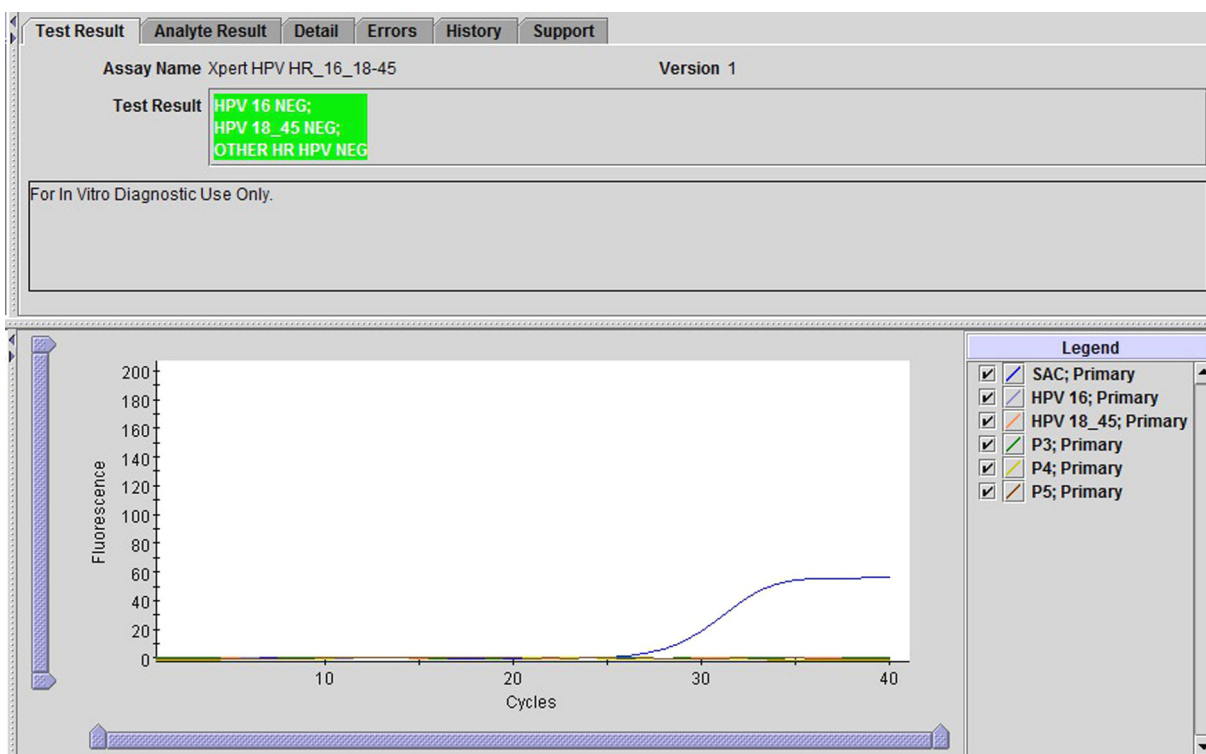
Slika 9. Visokorizični HPV pozitivan (rezultat pomoću Xpert HPV HR)



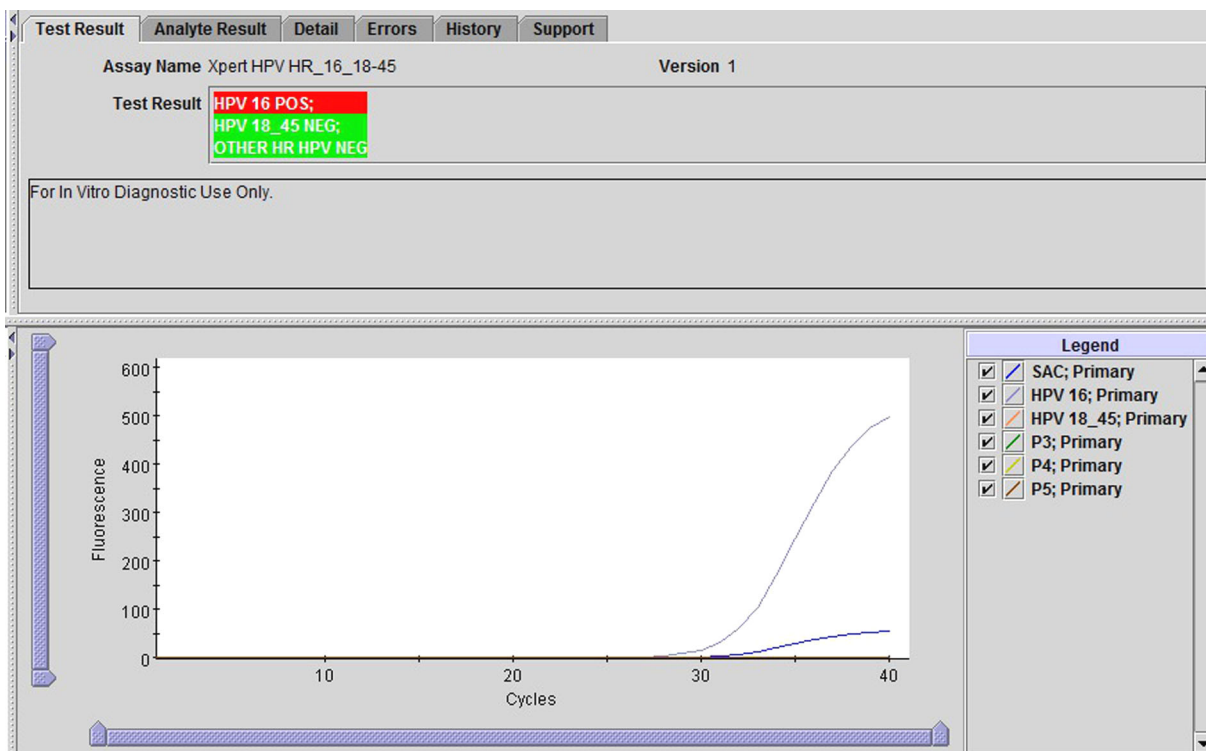
Slika 10. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan (rezultat pomoću Xpert HPV 16_18-45)



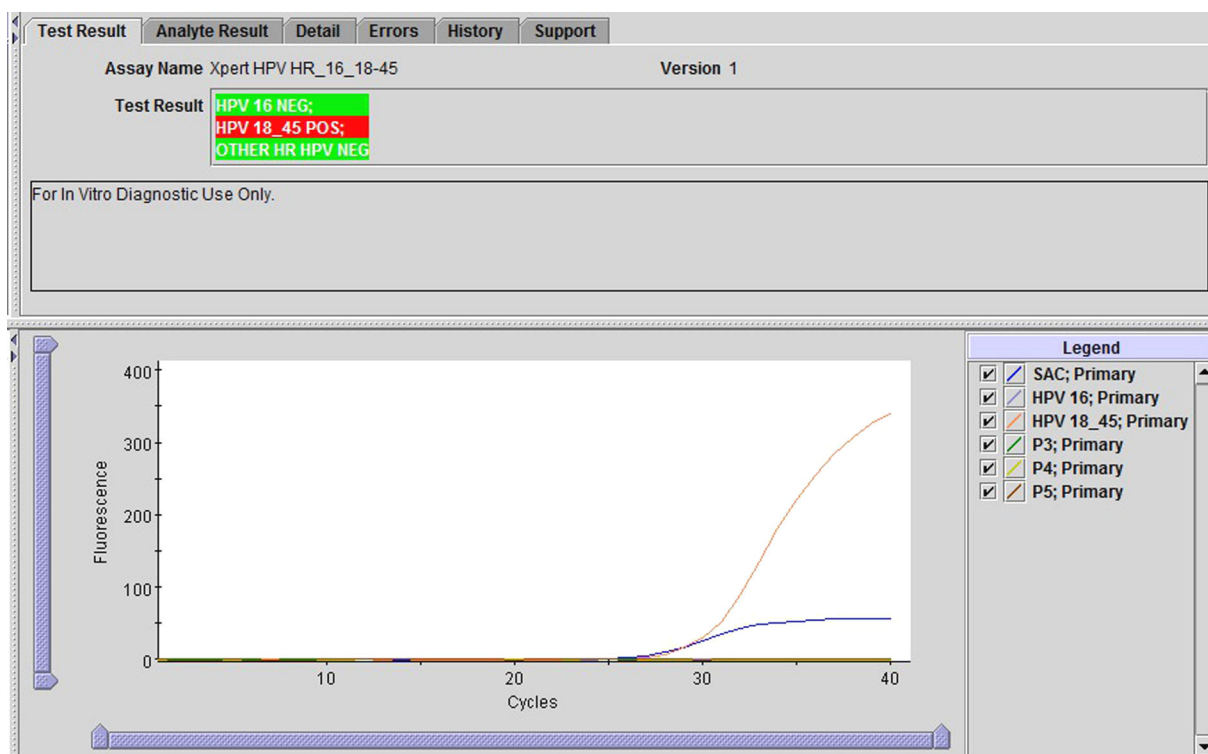
Slika 11. HPV 16 pozitivno; HPV 18-45 negativno (rezultat pomoću Xpert HPV 16_18-45)



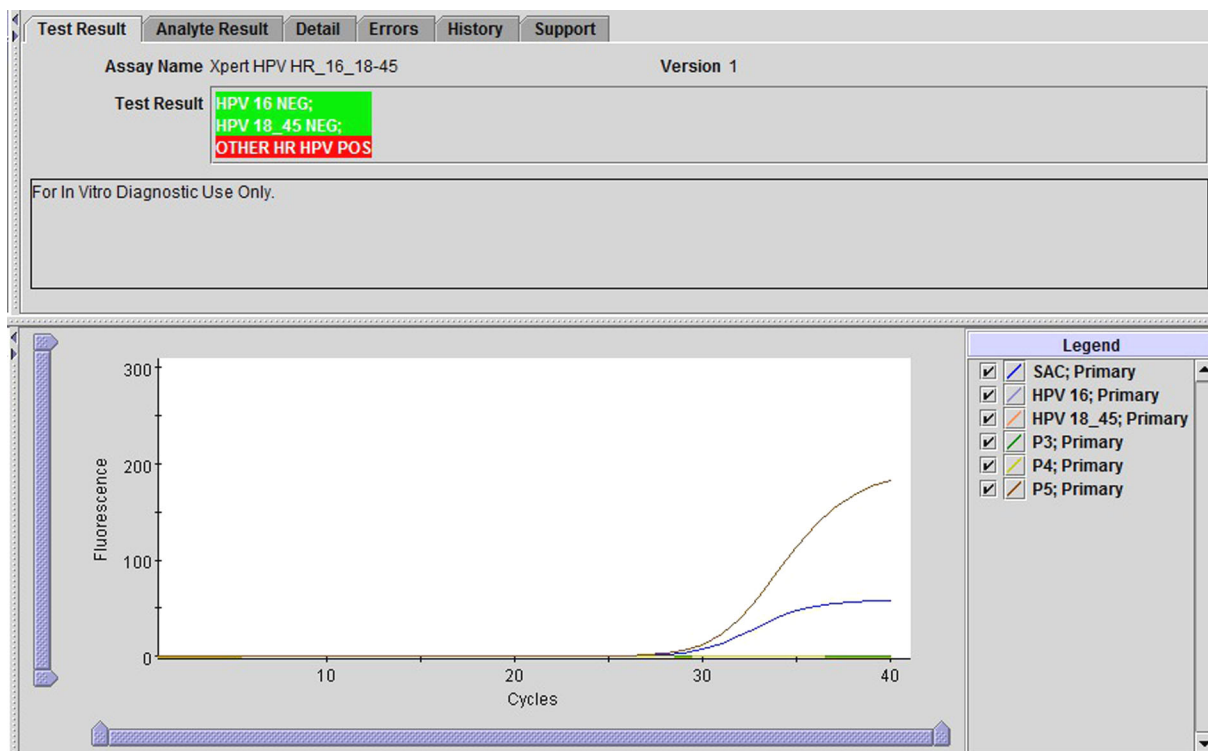
Slika 12. HPV 16 negativno; HPV 18-45 negativno; Ostali visokorizični HPV negativno (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



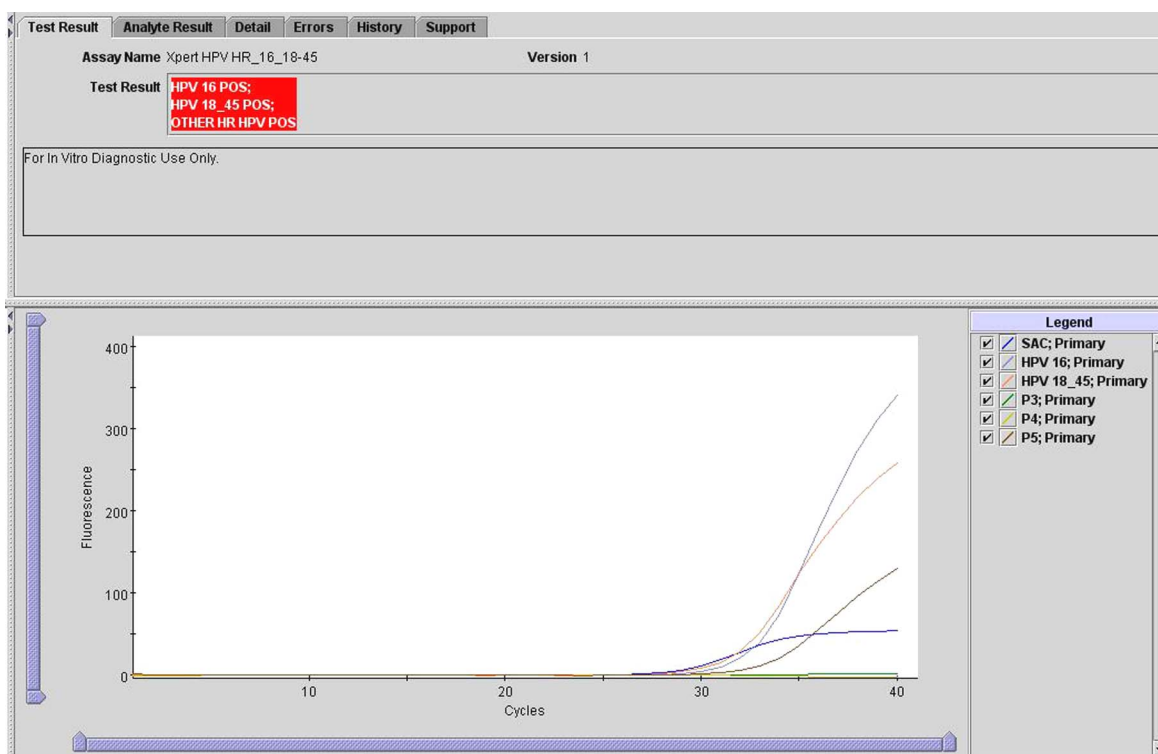
Slika 13. HPV 16 pozitivno; HPV 18-45 negativno; Ostali visokorizični HPV negativno (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



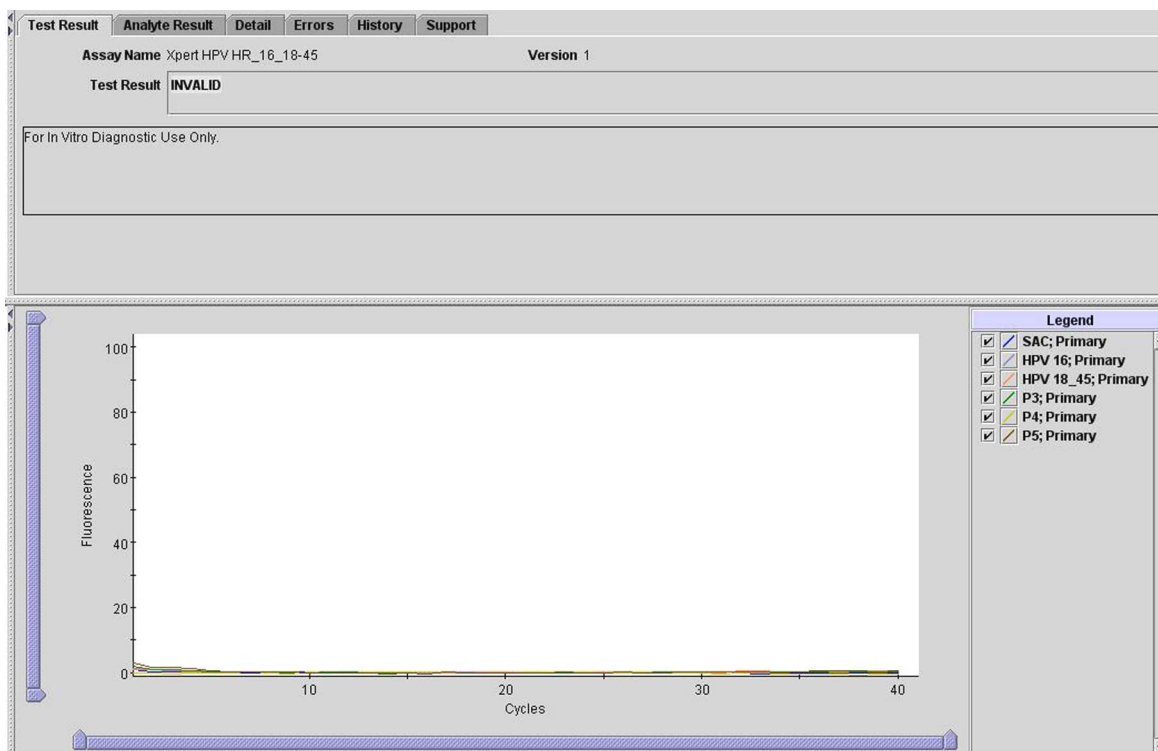
Slika 14. HPV 16 negativno; HPV 18-45 pozitivno; Ostali visokorizični HPV negativno (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 15. HPV 16 negativno; HPV 18-45 negativno; Ostali visokorizični HPV pozitivno (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 16. HPV 16 pozitivno, HPV 18-45 pozitivno; Ostali visokorizični HPV pozitivno (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 17. HPV HR_16_18-45 nevažeci (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Razlozi za ponavljanje testa

Ako se desi bilo koji od sledećih rezultata testa, ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

- **NEVAŽEĆI (INVALID)** rezultat ukazuje na to da je SAC neuspešna, da uzorak nije pravilno obrađen, PCR je inhibirana ili je uzorak neodgovarajući.
- Rezultat **GREŠKA (ERROR)** ukazuje na to da je test obustavljen, moguće usled nepravilno napunjene reakcione epruvete, ili je detektovan problem sa integritetom reagensa sonde, ili jer su prekoračena maksimalna ograničenja za pritisak, ili je provera probe neuspešna, ili je detektovana greška u pozicioniranju ventila.
- **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** znači da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primer, operater je zaustavio test koji je bio u toku ili je došlo do nestanka struje.

14 Postupak ponovnog testiranja

- Ponovite test sa novom patronom (nemojte ponovo koristiti patronu). Pogledajte Odeljak 9. Postupak.
- Pribavite preostali uzorak.
- Ako je zapremina preostalog uzorka nedovoljna, ili ponovno testiranje opet vraća **NEVAŽEĆI (INVALID)**, **GREŠKA (ERROR)**, ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**, prikupite novi uzorak i ponovite test sa novom patronom.

15 Ograničenja

- Zbog toga što detekcija HPV zavisi od količine DNK prisutne u uzorku, pouzdani rezultati zavise od pravilnog prikupljanja uzorka, rukovanja i čuvanja.
- Xpert HPV test je potvrđen samo sa cervikalnim uzorkom prikupljenim u PreservCyt rastvoru pomoću medicinskog sredstva u obliku metlice ili kombinacije endocervikalne četkice/špatule.
- Pogrešni rezultati testa se mogu dogoditi zbog nepravilnog prikupljanja uzorka, tehničke greške, zamene uzoraka, ili zbog toga što je broj kopija HPV DNK ispod granice detekcije za test.
- Performanse Xpert HPV testa potvrđene su samo pomoću postupaka predviđenih u ovom prilogu. Modifikacije ovih postupaka mogu izmeniti performanse testa.
- Ometanje analize može biti uočeno u prisustvu: pune krvi ($\geq 0,25\%$ z/z), mononuklearnih ćelija periferne krvi (PBMČ) ($\geq 1 \times 10^6$ ćelije/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ ćelije/ml), Vagisil kreme protiv svraba ($\geq 0,25\%$ m/z) ili Vagi Gard hidratantnog gela ($\geq 0,5\%$ m/z).
- Prisustvo gustih krema ($> 0,25\%$ m/z) u uzorku može dovesti do obustave pritiska.
- Efekti ostalih potencijalnih varijabli, kao što su vaginalni iscedak, upotreba tampona, ispiranje i varijable vezane za prikupljanje uzorka, nisu određeni.
- Xpert HPV test pruža kvalitativne rezultate. Ne može se pronaći korelacija između veličine Ct vrednosti i broja ćelija u inficiranom uzorku.
- Performanse Xpert HPV testa nisu procenjene kod pacijentkinja mlađih od 18 godina.
- Performanse Xpert HPV testa nisu procenjene kod žena sa istorijom histerektomije.
- Xpert HPV test nije potvrđen za upotrebu sa uzorcima vaginalnih briseva prikupljenih od strane lekara ili pacijentkinje.
- Xpert HPV test nije procenjen kod pacijentkinja koje se trenutno leče antimikrobnim agensima zbog infekcija kao što su hlamidija ili gonoreja.
- Kao i kod mnogih dijagnostičkih testova, rezultate Xpert HPV testa treba tumačiti zajedno sa ostalim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnim lekaru.
- Performanse Xpert HPV testa nisu procenjene kod HPV vakcinisanih osoba.
- Xpert HPV test nije procenjen u slučajevima sumnje na seksualno zlostavljanje.
- Prevalencija HPV infekcije u populaciji može uticati na performanse.
- Uzorci koji sadrže manje od 1 ml PreservCyt rastvora, smatraju se neodgovarajućim za Xpert HPV test.
- Performanse Xpert HPV testa nisu procenjene na cervikalnim uzorcima koji su prethodno obrađeni za citološki pregled pomoću obrađivača koji nisu ThinPrep 2000 obrađivač.
- Negativan rezultat Xpert HPV testa ne isključuje mogućnost citoloških abnormalnosti ili budući ili postojeći CIN2, CIN3 ili karcinom.
- Xpert HPV test detektuje E6/E7 virusnu DNK visokorizičnih HPV tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68. Ovaj test ne detektuje E6/E7 DNK HPV niskorizičnih tipova (npr. 6, 11, 42, 43, 44) jer nema kliničke koristi za procenu prisustva niskorizičnih tipova HPV-a u smislu skrininga na karcinom cerviksa.

- Detekcija visokorizične HPV DNK zavisi od broja kopija prisutnih u uzorku i na nju se može uticati metodama za prikupljanje uzoraka, faktorima pacijent, fazom infekcije i prisustvom ometajućih supstanci.
- Upotreba ovog proizvoda mora biti ograničena na osoblje obučeno za upotrebu Xpert HPV testa.
- Kod ovog testa mogu se javiti lažno pozitivni i lažno negativni rezultati.
- Mutacije ili polimorfizmi u regionima vezivanja prajmera ili sonde mogu uticati na detekciju ciljanih HPV tipova, što može dovesti do lažno negativnog rezultata.

16 Kliničke performanse

Kliničke performanse Xpert HPV testa procenjene su u dvostepenoj, multicentričnoj [sedam centara u SAD-u], prospektivnoj studiji koja je obuhvatala žene svih uzrasta upućene na kolposkopsku procenu na osnovu jednog ili više abnormalnih rezultata Papa testa, abnormalnog rezultata Papa testa u kombinaciji sa pozitivnim visokorizičnim rezultatom HPV testa, ili na osnovu druge kliničke sumnje na karcinom cerviksa. Dva ThinPrep uzorka (uzorak A i uzorak B) prikupljena su od svake ispitanice u vreme kolposkopije kako bi se podržao citološki pregled i uporedno testiranje pomoću Xpert HPV testa i dva visokorizična HPV testa odobrena od strane FDA. Analize pomoću ovih uporednih metoda sprovedene su uz poštovanje odgovarajućih US-IVD uputstava priloženih u pakovanju. Uzorak A je obrađen za citološki pregled, nakon čega je usledila analiza pomoću Xpert HPV testa. Uzorak B je bio rezervisan za HPV analizu pomoću uporednih HPV testova i Xpert HPV testa. Oba uzorka su prikupljena pomoću kombinacije endocervikalne četkice/špatule uz poštovanje uputstava priloženih u ThinPrep pakovanju. Prikupljene su najmanje dve cervikalne punch biopsije od svake ispitanice, kao i ECC za nezadovoljavajuće kolonoskopske procene, kod kojih je vizualizacija skvamokolumnarne granice bila slaba. Patološki pregled uzoraka biopsije i endocervikalne kiretaže (ECC) je najpre sproveden lokalno u okviru standardne nege / upravljanja pacijentom, a zatim na slepi način pomoću komisije od tri patologa za ekspertski pregled, kako bi se postigao konsenzus oko konačnog statusa cervikalne bolesti. Faza I regrutacije uključivala je 144 ispitanice (starosni opseg: 20–70 godina) sa 31 slučajeva $\geq$ CIN2. Podaci iz faze I korišćeni su za procenu skupova kliničkih preseka za test u odnosu na $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 krajnje tačke bolesti pomoću pristupa „Radne karakteristike primaoca“ (Receiver Operating Characteristic, ROC). Faza II regrutacije uključivala je 564 ispitanice (starosni opseg: 18–75 godina) sa 111 slučajeva $\geq$ CIN2. Podaci iz faze II su korišćeni za ponovnu definiciju kliničkih preseka u odnosu na $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 krajnje tačke bolesti pomoću ROC pristupa. Sprovedena je analiza homogenosti da bi se potvrdila sposobnost pulovanja rezultata iz faze I i faze II; širom višestruke populacije i parametara uzoraka, rezultati su sposobni za pulovanje.

Klinička osetljivost i specifičnost Xpert HPV testa, uporedna metoda 1 i uporedna metoda 2 u skupu podataka faze II u odnosu na $\geq$ CIN2 status bolesti, sumirani su u Tabela 2.

Tabela 2. Kliničke performanse u odnosu na $\geq$ CIN2 status bolesti^a

	Xpert HPV Test (uzorak A) ^b	Xpert HPV Test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Osetljivost	(99/109) 90,8% (83,8–95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9–95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3–96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7–92,2%)
Specifičnost	(182/429) 42,4% (37,7–47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8–48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8–44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3–51,7%)
Pozitivna prediktivna vrednost	(99/346) 28,6% (23,8–33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8–33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8–32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9–33,8%)
Negativna prediktivna vrednost	(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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

^b n = 538. Devet QNS uzoraka za Xpert testiranje; 17 uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja.

^c n = 556. Osam uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja.

^d n = 564.

^e n = 562. Dva uzorka neodređena nakon početnog i ponovnog testiranja.

Klinička osetljivost i specifičnost Xpert HPV testa, uporedne metode 1 i uporedne metode 2 u skupu podataka faze II u odnosu na $\geq$ CIN3 status bolesti, sumirani su u Tabela 3.

Tabela 3. Kliničke performanse u odnosu na $\geq$ CIN3 status bolesti^a

	Xpert HPV Test (uzorak A) ^b	Xpert HPV Test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Osetljivost	(68/72) 94,4% (86,4–98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6–98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6–99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5–93,3%)
Specifičnost	(187/465) 40,2% (35,7–44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6–45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9–41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9–48,9%)
Pozitivna prediktivna vrednost	(68/346) 19,7% (15,6–24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6–24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0–23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0–23,7%)
Negativna prediktivna vrednost	(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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

^b n = 537. Devet QNS uzoraka za Xpert testiranje; 17 uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^c n = 555. Osam uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^d n = 563. Konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^e n = 561. Dva uzorka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

Procena analitičkog poklapanja u skupu podataka faze II demonstrirala je sveukupno poklapanje između Xpert HPV testa i njega samog (uzorak A naspram uzorka B; n = 533 uparena poređenja) od 94,6% (95% CI 92,3–96,3; Kappa statistika 0,88). Sveukupno poklapanje između Xpert HPV testa (uzorak B) i uporedne metode 1 (n = 556 uparenih poređenja) bilo je 92,4% (95% CI 89,9–94,5; Kappa statistika 0,83). Sveukupno poklapanje između Xpert HPV testa (uzorak B) i uporedne metode 2 (n = 554 uparenih poređenja) bilo je 87,4% (95% CI 84,3–90,0; Kappa statistika 0,73).

Kliničke performanse Xpert HPV testa za uzorak A i B Papa testa, sortirane po starosnoj grupi ispitanica, bile su određene za oba statusa bolesti $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3. Kliničke performanse vezano za $\geq$ CIN2 bolest predstavljene su u Tabela 4, a kliničke performanse vezano za $\geq$ CIN3 bolest predstavljene su u Tabela 5.

Tabela 4. Performanse Xpert HPV testa naspram $\geq$ CIN2 bolesti, po starosnoj grupi

Starosna grupa	Papa A		Papa B	
	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (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)

	Papa A		Papa B	
Starosna grupa	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (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)

Tabela 5. Performanse Xpert HPV testa u odnosu na ≥ CIN3 bolest, po starosnoj grupi

	Papa A		Papa B	
Starosna grupa	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (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)

Sprovedena je druga klinička studija radi procene performansi Xpert HPV testa u populacijama koje više podsećaju na ciljnu populaciju koje pokrivaju organizovani programi za skrining karcinoma cerviksa. Ova studija bila je multicentrična sa metodom poređenja i koja se zasnivala na preostalim uzorcima, prikupljenim u PreservCyt, dobijenih od žena starosti 20–60 godina, koje su učestvovala u organizovanim programima za skrining karcinoma cerviksa u UK. Sa retkim izuzecima, svi uzorci prikupljeni u ovoj studiji, prikupljeni su pomoću medicinskog sredstva u vidu metlice uz poštovanje uputstava priloženih u pakovanju ThinPrep. Iste dve uporedne metode bile su uključene u ovu studiju, sa uporednom metodom 1 kao primarnom uporednom metodom i uporednom metodom 2, kao sekundarnom uporednom metodom. Veličine uzoraka za ovu studiju bile izračunate za dve starosne grupe (žene starosti 20–29 godina i žene starosti 30–60 godina) koje bi podržale procenu poklapanja (sa CI od 95%) i izračunavanje Kappa statistike (sa CI od 95%) u odnosu na svaku uporednu metodu.

U ovoj studiji, preostali uzorci sa rezultatima citološke procene bili su podeljeni u tri alikvota za procenu pomoću Xpert HPV testa i uporednih metoda 1 i 2. Sekvenca uklanjanja alikvota za analizu pomoću Xpert HPV testa i uporedne metode 1 bila je randomizovana tako da je ~50% prvih alikvota korišćeno za Xpert HPV analizu, a 50% prvih alikvota je korišćeno za uporednu metodu 1. Treći alikvot je uvek bio rezervisan za analizu pomoću uporedne metode 2. Bez obzira na sekvencu alikvota, bočica sa izvornim uzorkom je pomešana pre uklanjanja svakog alikvota, kako bi se osigurala homogenost uzorka. Analiza uporednim metodama dovršena je uz poštovanje odgovarajućih CE-IVD uputstava priloženih u pakovanju, što je proceduralno bilo identično US-IVD uputstvima priloženim u pakovanju; analiza rezultata koristi parametre preseka iz US-IVD uputstava priloženih u pakovanju.

Analiza studijskih podataka pokazala je značajno poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 1. Ovo poklapanje je nezavisno od starosne kategorije ispitanica (starost 20–29 i 30–60 godina) i citološkog statusa [normalno (NILM, Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet) i gore od normalnog (gore od NILM)]. Sažetak poklapanja između Xpert HPV testa i uporedne metode 1 prikazan je u Tabeli 6.

Tabela 6. Poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 1

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^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)
Starost 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)
Starost 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)
Normalna citologija	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)
Citologija > normalna	443	96,7% (93,9–98,4%)	91,0% (85,1–95,1%)	94,8% (92,3–96,7%)	0,88 (0,83–0,93)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Analiza studijskih podataka pokazuje dobro poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 2. Ovo poklapanje je nezavisno od starosne kategorije ispitanica (starost 20–29 i 30–60 godina) i citološkog statusa [normalno (NILM) i gore od normalnog (gore od NILM)]. Sažetak poklapanja između Xpert HPV testa i uporedne metode 2 prikazan je u Tabela 7.

Tabela 7. Poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 2

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^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)
Starost 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)
Starost 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)
Normalna citologija	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)
Citologija > normalna	443	92,5% (89,0–95,1%)	93,6% (87,8–97,2%)	92,8% (90,0–95,0%)	0,83 (0,77–0,89)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Kao dodatna mera analitičkog poklapanja, u ovoj studiji procenjena je stopa HPV pozitivnosti prema citološkom statusu. U uzorcima slične veličine, procenjenim prema svakoj metodi, stope HPV pozitivnosti prijavljene za tri HPV metode, slične su i generalno se poklapaju sa stopama HPV pozitivnosti, prijavljenim u drugim populacijama sa niskom prevalencom bolesti (npr. ALTS studija). Sažetak stopa HPV pozitivnosti merenih pomoću svake metode u skladu sa citološkim statusom, prikazan je u Tabela 8.

Tabela 8. HPV pozitivnost prema metodi i citološkom statusu

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

^a Niskostepena skvamozna intraepitelna lezija.

^b Visokostepena skvamozna intraepitelna lezija.

Podskup [245/3418 (7,2%)] uzoraka uključenih u ovu studiju bio je prethodno tretiran glacijalnom sirćetnom kiselinom (GAA) pre HPV procene pomoću Xpert HPV testa i uporednih metoda. Jedan centar je koristio modifikovanu verziju komercijalne metodologije [70/1138 (6,2%); CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU], dok su druga dva centra koristila laboratorijski razvijene procedure zasnovane na Espostis metodi [148/1129 (13,1%) i 22/1151 (1,9%)].¹¹⁻¹³ Xpert HPV test demonstrira dobro poklapanje u odnosu na uporedne metode, nezavisno od statusa prethodnog tretiranja sa GAA. Pogledajte Tabela 9 i Tabela 10.

Tabela 9. Sporazum između Xpert HPV testa i uporedne metode 1 u uzorcima prethodno tretiranim GAA^a

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Prethodni tretman sa 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)
Bez tretmana	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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Tabela 10. Poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 2 u uzorcima koji su prethodno tretirani GAA^a

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Prethodni tretman sa 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)
Bez tretmana	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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

17 Limit detekcije

Analitička osetljivost ili granica detekcije (LoD) Xpert HPV testa procenjena je pomoću:

1. HPV pozitivnih ćelijskih linija: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) i HPV 68 (ME180) u PreservCyt rastvoru koji u pozadini sadrži HPV negativnu ćelijsku liniju (C33A) i
2. DNK plazmida 14 ciljanih visokorizičnih HPV tipova koji u pozadini sadrže humani ženski genomski DNK.

17.1 HPV pozitivne ćelijske linije

Granica detekcije (LoD) za HPV 16, HPV 18, HPV 45 i HPV 68 procenjena je u ciklusima replikata od 20 pri minimumu od šest koncentracija za svaku ćelijsku liniju pomoću jedne serije reagenasa Xpert HPV testa. LoDs su procenjene probit analizom. Utvrđene LoDs su potvrđene analizom najmanje 20 replikata razblaženih do procenjenih LoD koncentracija pomoću tri serije reagenasa Xpert HPV testa. Utvrđena LoD se definiše kao koncentracija pri kojoj je 95% od najmanje 20 replikata po seriji reagenasa pozitivno (Tabela 11).

17.2 HPV DNK plazmidi

Granica detekcije (LoD) za 14 visokorizičnih HPV DNK plazmida potvrđena je sa najmanje 60 replikata uz dva operatera i tri serije reagenasa. Testovi su izvedeni u različitim danima. Nivo (u kopijama po PCR reakciji) na kojem je ukupna tačna stopa pozitivnosti statistički veća od 95% kada se uzmu u obzir tri serije reagenasa, određen je za svaki od HPV DNK plazmida (Tabela 12).

Tabela 11. Granica detekcije: HPV pozitivne ćelijske linije

HPV tip	LoD procenjeno sa Probit (ćelije/ml)	95% CI	99,9% CI	Poverenje Nivo (ćelije/ml)	Seriya reagensa	Poz. od 20 replikata	Prosečna Ct (cilj)	Ct standardna devijacija (cilj)	Sve-ukupna prosečna Ct (cilj)	Sve-ukupna Ct standardna devijacija (cilj)	% poz.	Sve-ukupan % poz.
16	71	55–87	52–127	122	Seriya 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Seriya 2	19	35,0	1,4			95	
					Seriya 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Seriya 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Seriya 2	19	35,3	0,9			95	
					Seriya 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Seriya 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Seriya 2	20	37,0	1,2			100	
					Seriya 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Seriya 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Seriya 2	19	35,9	0,7			95	
					Seriya 3	20	36,2	0,5			100	

Tabela 12. Granica detekcije: HPV DNK plazmidi

Cilj	Testirani nivoi kopija	Broj uzoraka	FN	% poz.	Niži 1-strani CI od 95%	Prosečna veća Ct	Ct standardna devijacija
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Preciznost analize i reproducibilnost

Preciznost i reproduktivnost Xpert HPV testa procenjena je u 12-dnevnoj, multicentričnoj studiji u kojoj su dva operatera na svakom od tri mesta nasumično testirala dva puta dnevno 16-člani panel preciznosti. Ovaj panel se sastojao i od veštačkih uzoraka (kultivisane ćelije koje sadrže različite tipove HPV-a, koje u pozadini sadrže kultivisane ćelije koje ne sadrže HPV) i od pulovanih kliničkih uzoraka u PreservCyt. Svaki centar je koristio različitu konfiguraciju GeneXpert sistema (jedan centar je koristio samo GX IVs, jedan centar je koristio samo GX XVI, a jedan centar je koristio samo Infinity 80). Za svaki četvorodnevni period studijskog testiranja korišćene su tri serije HPV testa. Na kraju studije, svaki član panela preciznosti procenjen je 144 puta. Podaci su sumirani prema kanalu analize, predstavljeni kao 16 za HPV 16 kanal, 18/45 za HPV 18 i HPV 45 kanal, 31 za HPV 31 i druge tipove kanala, 51 za HPV 51 i HPV 59 kanal i 39 za HPV 39 i druge tipove kanala. Pogledajte Tabela 13 i Tabela 14.

Tabela 13. Preciznost i reproduktivnost Xpert HPV: Opis panela i pozitivno poklapanje ^{a, b}

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Veštački uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Veštački uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Veštački uzorak (HPV 16 umereno pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	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)
Veštački uzorak (HPV 18 visoko negativan)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Veštački uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Veštački uzorak (HPV 18 umereno pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	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)
Veštački uzorak (HPV 68 visoko negativan)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	93,5% (130/139)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Veštački uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Veštački uzorak (HPV 68 umereno pozitivan)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Veštački uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Veštački uzorak (negativan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Pulovani klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Pulovani klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Pulovani klinički uzorak (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (negativan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	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 Poklapanje za negativne i visoko negativne uzorke prikazano je kao % negativnih; nisko i umereno pozitivno poklapanje uzoraka prikazano je kao % pozitivnih.

b Studija je uključivala ukupno 34 neodređena: HPV 16 visoko neg.(2); HPV 16 nisko poz.(2); HPV 18 um. poz.(3); HPV 18 visoko neg.(3); HPV 18 um. poz.(3); HPV 68 visoko neg.(5); HPV 68 nisko poz.(3); HPV 68 um. poz.(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negativan(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negativan(2).

Tabela 14. Xpert HPV reproduktivnost: Ct varijabilnost za članove panela^a

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize (specifični analit)	n ^b	Srednja Ct	Između Centri		Između Operateri		Između Serije		Između dana		U okviru Analiza		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Veštački uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16 (16)	12	38,4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Veštački uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Veštački uzorak (HPV 16 umereno pozitivan)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Veštački uzorak (HPV 18 visoko negativan)	18/45 (18)	22	39,2	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Veštački uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Veštački uzorak (HPV 18 umereno pozitivan)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Veštački uzorak (HPV 68 visoko negativan)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Veštački uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Veštački uzorak (HPV 68 umereno pozitivan)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Veštački uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Veštački uzorak (negativan)	Negativno (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Pulovani klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Pulovani klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Pulovani klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Pulovani klinički uzorak (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Pulovani klinički uzorak (negativan)	Negativno (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA ukazuje na nedovoljno kontinuiranih podataka za izvođenje ANOVA analize.^b Rezultati sa Ct vrednostima koji nisu nula od 144.

19 Analitička specifičnost

Panel od 47 organizama, uključujući bakterije, gljivice i viruse koji se uobičajeno nalaze u ženskom urogenitalnom traktu, kao i 12 blisko povezanih tipova humanog papiloma virusa, testirani su Xpert HPV testom. Svi mikroorganizmi su spajkovani u HPV negativne ćelije (C33A) u rastvoru PreservCyt i u HPV negativne ćelije spajkovane HPV 16 pozitivnim ćelijama (SiHa) pri tri puta većoj granici detekcije. Mikroorganizmi i njihove testirane koncentracije navedeni su u Tabeli 15. Analitička specifičnost je bila 100% i nijedan mikroorganizam nije ometao detekciju HPV 16.

Tabela 15. Panel analitičke specifičnosti

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

^a elementarna tela.

20 Ometajuće supstance

Potencijalno ometajuće endogene i egzogene supstance koje mogu biti prisutne u cervikalnim uzorcima procenjene su u odnosu na performanse Xpert HPV testa. Supstance su pojedinačno razblažene u HPV negativnim ćelijama spajkovanim pomoću HPV 16 pozitivnih ćelija (siHa) pri tri puta većoj granici detekcije. Supstance i njihove testirane koncentracije navedene su u Tabela 16. Ometanje je uočeno sa punom krvlju (0,25% z/z) u testiranom uzorku, ali ne i sa bilo kojim drugim endogenim supstancama pri datim test koncentracijama. Ometanje nije uočeno sa bilo kojim egzogenim supstancama pri datim koncentracijama, osim za Vagisil kremu protiv svraba (0,25% m/z) i Vagi Gard hidratantni gel (0,5% m/z). Guste kreme mogu dovesti da obustave pritiska pri koncentracijama iznad 0,25% m/z u testiranom uzorku.

Tabela 16. Potencijalno ometajuće supstance

Supstanca	Koncentracija
Puna krv	0,25% v/v
Mukus	0,15% v/v
Leukociti (PBMC)	1 x 10 ⁵ ćelije/ml
Vagisil krema protiv svraba	0,25% m/z
Klotrimazol vaginalna krema	0,25% m/z
Preparation H hemoroidalna krema	0,25% m/z
Mikonazol 3	0,25% m/z
Monistat 1	0,25% m/z
Zovirax krema za herpes	0,25% m/z
Vagisil hidratantna krema	10% m/z
Vagi-Gard hidratantni gel	0,5% m/z
KY Jelly lični lubrikant	10% m/z
Gard tuš protiv gljivica	10% v/v
Delfen vaginalna pena za kontracepciju	10% m/z
VH Essentials povidon-jod medicinski tuš	10% v/v
Norforms dezodorans supozitorije za žene	10% m/z

21 Prenošnje kontaminacije

Sprovedena je studija da bi se demonstriralo da GeneXpert samostalne patrone za jednokratnu upotrebu sprečavaju prenos kontaminacije u ciklusima negativnih uzoraka koji slede nakon velikog broja pozitivnih uzoraka u istom GeneXpert modulu. Studija se sastojala od negativnog uzorka, obrađenog u istom GeneXpert modulu odmah nakon veoma visoko pozitivnog HPV 16 uzorka (dovoljno visoko za prekoračenje 95% rezultata dobijenih iz uzoraka bolesnih pacijenata u populaciji kojoj je test namenjen). Ova šema testiranja je ponovljena 20 puta na dva GeneXpert modula u ukupno 42 ciklusa, sa rezultatima od 20 pozitivnih uzoraka i 22 negativna uzorka. Svih 20 pozitivnih uzoraka je tačno prijavljeno kao HPV 16 pozitivno, a sva 22 negativna uzorka su tačno prijavljena kao HPV negativna.

22 Reference

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Pogledajte poslednje izdanje.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Pogledajte poslednje izdanje.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 16. decembra 2008. o klasifikaciji, označavanju i pakovanju supstanci i smeša, koja menja i ukida Listu izjava o predostrožnosti, Direktive 67/548/EEZ i 1999/45/EZ (izmena Uredbe (EZ)).
10. Standardi zaštite na radu i zdravlja, Prenos informacija o opasnostima, toksičnim i opasnim supstancama (26. marta 2012.) (29 C.F.R., t. 1910, podtačka 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 Lokacija sedišta kompanije Cepheid

Sedišta kompanije

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

24 Tehnička pomoć

Prikupite sledeće informacije pre nego što se obratite tehničkoj podršci kompanije Cepheid:

- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako ih ima)
- Verzija softvera i ako je primenljivo, broj servisne oznake računara

Tehnička podrška u SAD

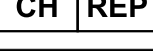
Telefon: + 1 888 838 3222 I-mejl: techsupport@cepheid.com

Tehnička podrška u Francuskoj

Telefon: + 33 563 825 319 I-mejl: support@cepheideurope.com

Informacije za kontakt sa svim kancelarijama tehničke podrške kompanije Cepheid dostupne su na našem veb-sajtu:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabela simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	Medicinsko sredstvo za <i>In Vitro</i> dijagnostiku
	Ne koristiti ponovo
	Kôd partije
	Pogledajte uputstvo za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Zemlja proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Rok trajanja
	CE oznaka – Evropska usklađenost
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Ovlašćeni predstavnik u Švajcarskoj
	Uvoznik
	Zemlja porekla: Švedska
	Zemlja porekla: Sjedinjene Američke Države



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Istorija revizija

Odeljak	Opis promene
Sažetak i objašnjenje	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA.
Materijal koji se isporučuje uz proizvod	Objašnjeno je životinjsko poreklo stabilizatora proteina koji se koristi u proizvodu.
Analiza/reagens	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA.
Opasnosti od hemikalija	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA.
Kontrola kvaliteta	Ispravljena slovna greška.
Tumačenje rezultata	Ispravljena napomena nakon Tabele 1 koja se odnosi na testove.
Kliničke performanse	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA u tekstu nakon tabele 5. Ažurirane tabele 6, 7, 8, 9 i 10 kako bi se uskladile sa revidiranim izveštajem o kliničkoj studiji R082B.
Analitička specifičnost	Korigovano formatiranje u tabeli 15.
Lokacija sedišta kompanije Cepheid	Uklonjena adresa evropskog sedišta.
Tehnička pomoć	Uklonjen sadržaj specifičan za UKCA.
Tabela simbola	Dodati simboli za zemlju porekla: Švedska i Sjedinjene Američke Države. Ažurirani simboli u skladu sa EN ISO 15223:1-2021.