

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Navodila za uporabo



Blagovna znamka, patenti in izjave o avtorskih pravicah

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[®] in Xpert[®] so blagovne znamke družbe Cepheid, registrirane v ZDA in drugih državah.

Vse druge blagovne znamke so v lasti njihovih lastnikov.

NAKUP TEGA IZDELKA NA KUPCA PRENESE NEPRENOSLJIVO PRAVICO DO NJEGOVE UPORABE V SKLADU S TEMI NAVODILI ZA UPORABO. NA KUPCA SE NE PRENESE IZRECNO, IMPLICITNO ALI S PREKLJUŽIJO NOBENIH DRUGIH PRAVIC. POLEG TEGA SE Z NAKUPOM TEGA IZDELKA NE PRIDOBI PRAVIC ZA PREPRODAJO.

© 2014–2025 Cepheid.

Glejte Razdelek 26 Zgodovina revizij za opis sprememb.

Xpert[®] HPV

Samo za *in vitro* diagnostično uporabo.

1 Lastniško ime

Xpert[®] HPV

2 Splošno ali običajno ime

Test Xpert HPV

3 Namen uporabe

Test Xpert HPV je kvalitativni *in vitro* test za zaznavanje regije E6/E7 virusnega genoma DNK iz visoko tvegane humanega papiloma virusa (HPV) v vzorcih bolnikov. Test izvede multipleksirano pomnoževanje ciljne DNK s sprotno verižno reakcijo s polimerazno verigo (PCR) 14 visoko tveganih tipov HPV v eni sami analizi. Test Xpert HPV posebej identificira tipe HPV 16 in HPV 18/45 v dveh ločenih kanalih za zaznavanje, in poroča o 11 drugih visoko tveganih tipih (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68) v obliki združenega rezultata. Vzorci so omejeni na cervikalne celice, odvzete v raztopini PreservCyt[®] (Hologic Corp.). Vzorci materničnega vratu, odvzeti v raztopini PreservCyt Solution, ki so bili predhodno obdelani z ledocetno kislino (GAA) za liziranje odvečnih rdečih krvnih celic za citološki pregled, so bili potrjeni za uporabo s testom Xpert HPV.

Indikacije za test Xpert HPV:

- Test Xpert HPV se lahko uporabi z vzorcem Pap za oceno prisotnosti ali odsotnosti visoko tveganih vrst HPV. Te informacije se lahko skupaj z zdravnikovo oceno bolnikove anamneze, drugimi dejavniki tveganja in strokovnimi smernicami uporabijo za vodenje obravnave bolnika.
- Test Xpert HPV se lahko uporabi z vzorcem Pap za oceno prisotnosti ali odsotnosti genotipov HPV 16 in 18/45. Te informacije se lahko skupaj z zdravnikovo oceno bolnikove anamneze, drugimi dejavniki tveganja in strokovnimi smernicami uporabijo za vodenje obravnave bolnika.

4 Povzetek in razlaga

Vztrajna okužba s HPV z visokim tveganjem je glavni vzrok za raka materničnega vratu in je predhodnica cervikalne intraepiteljske neoplazije (CIN). Prisotnost HPV je povezana z več kot 99 % rakov materničnega vratu po vsem svetu.¹ HPV je majhen dvoverižni virus DNK brez ovojnice z genomom približno 8000 nukleotidov. Obstaja več kot 150 različnih tipov HPV in približno 40 tipov HPV, ki lahko okužijo človeško anogenitalno sluznico.² Vendar pa le podskupina približno 14 teh tipov velja za visoko tvegano za razvoj raka materničnega vratu in njegovih predhodnih lezij. Nedavne ugotovitve kažejo, da bi se morali presejalni testi in protokoli na osnovi DNK HPV, specifični za visoko tveganje, osredotočiti na tipe HPV 16, 18 in 45.³ Na svetovni ravni so bili tipi HPV 16, 18 in 45 odkriti v 75 % vseh ploščatoceličnih karcinomov in so povezani s približno 80 % vseh invazivnih rakov materničnega vratu.^{4,5}

Opomba »HPV« ali »HR HPV« pomeni v tej publikaciji »HPV z visokim tveganjem«, razen če je navedeno drugače.

5 Načelo postopka

Test Xpert HPV je avtomatiziran test za kvalitativno odkrivanje in diferenciacijo DNA HPV. Test se izvaja na sistemih instrumenta GeneXpert družbe Cepheid.

Sistemi instrumentov GeneXpert avtomatizirajo in integrirajo obdelavo vzorca, celično lizo, prečiščenje vzorca, ojačevanje nukleinske kisline in zaznavanje tarčnega zaporedja v kliničnih vzorcih s pomočjo reakcije PCR v resničnem času. Sistem sestavljajo instrument, osebni računalnik in vnaprej naložena programska oprema za izvajanje testov in ogledovanje rezultatov. Sistem uporablja vložke za enkratno uporabo GeneXpert, ki vsebujejo reagente za reakcijo PCR in v katerih potekajo postopki PCR. Ker so vložki avtonomni, je navzkrižno onesnaženje med vzorci minimizirano. Za celoten opis sistemov glejte ustrezen priročnik za uporabo sistema *GeneXpert Dx* ali priročnik za uporabo sistema *GeneXpert Infinity*.

Test Xpert HPV vključuje reagente za zaznavanje HPV z visokim tveganjem. Test Xpert HPV je zasnovan za uporabo z vzorci materničnega vratu, odvzetimi v raztopini PreservCyt, z uporabo naprave, podobne metli, ali kombinacije endocervikalne krtače/lopatke. Uporabijo se lahko tudi vzorci materničnega vratu, predhodno obdelani z nekaterimi metodami ledocetne kisline (GAA). Vzorci materničnega vratu, odvzeti v raztopini PreservCyt Solution, so bili potrjeni za uporabo s testom Xpert HPV. Upoštevajte proizvajalčeva navodila za odvzem vzorcev materničnega vratu.

V vložku sta vključeni tudi kontrola primernosti vzorca (SAC, Sample Adequacy Control) in kontrola za preverjanje sonde (PCC, Probe Check Control). Reagenti SAC zaznajo prisotnost ene kopije človeškega gena in spremljajo, ali primerek vsebuje zadostno število človeških celic za kvalitativno oceno stanja HPV. PCC je namenjena preverjanju rehidracije reagenta, polnjenju epruvete PCR v vložku, celovitosti vložka in stabilnosti barve.

Kanali vsebujejo primerje in sonde za zaznavanje določenih genotipov ali združene rezultate, kot sledi: „SAC; primarno“ za kontrolo primernosti vzorca, „HPV 16; primarno“ za HPV 16, „HPV 18_45; primarno“ za združene rezultate HPV 18/45, „P3; primarno“ za združene rezultate katerih koli vrst HPV 31, 33, 35 52, ali 58, „P4; primarno“ za združeni rezultat katere koli vrste HPV 51 ali 59 in „P5; primarno“ za združeni rezultat katere koli vrste HPV 39, 56, 66 ali 68. Za primer legendarne testa glejte Slika 5.

6 Reagenti in instrumenti

6.1 Priloženi materiali

Komplet Xpert HPV (GXHPV-CE-10) vsebuje dovolj reagentov za obdelavo 10 vzorcev za kontrolo kakovosti in/ali vzorcev.

Komplet vsebuje naslednje:

Vložki Xpert HPV z vgrajenimi reakcijskimi epruvetami	10
• Kroglica 1 in 2 (liofilizirana) • Puferski reagent	1 od vsakega na vložek 2,0 ml na vložek
Pipete za prenos (1 ml)	10
Zgoščenska	1
• Datoteke z opredelitvijo testa (Assay Definition File – ADF) • Navodila za uvoz ADF v programsko opremo GeneXpert • Navodila za uporabo (priložena pakiranju)	

Opomba

Varnostni listi (SDS) so na voljo na spletnem naslovu www.cepheid.com ali www.cepheidinternational.com v zavihku **SUPPORT (PODPORA)**.

Opomba

Beljakovinski stabilizator govejega izvora v zrnih v tem izdelku je bil izdelan in proizveden izključno iz goveje plazme, pridobljene v Združenih državah. Živali niso bile hranjene z beljakovinami prežvekovalcev ali drugih živali. Živali so bile testirane pred zakolom in po zakolu. Med obdelovanjem se material ni mešal z drugimi živalskimi materiali.

6.2 Shranjevanje in uporaba

- Vložek in reagent testa Xpert HPV shranjujte pri 2–28 °C.
- Vložka ne odpirajte, dokler niste pripravljeni na izvajanje testiranja. Vložek in reagente uporabite v 30 minutah po odprtju pokrova vložka.
- Ne uporabljajte reagentov oziroma vložkov, ki jim je potekel rok uporabnosti.
- Ne uporabljajte vložka, ki pušča.

6.3 Materiali, ki so potrebni, a niso dostavljeni

- Vzorci materničnega vratu, odvzeti v raztopini PreservCyt, z napravo, podobno metli, ali kombinacijo endocervikalne krtače/lopatke.
- GeneXpert Dx System ali GeneXpert Infinity System (kataloška številka se razlikuje glede na konfiguracijo): Instrument GeneXpert, računalnik, čitalnik črtnih kod, uporabniški priročnik.
 - GeneXpert Dx System: Različica programske opreme 4.3 ali novejša.
 - GeneXpert Infinity-80 in Infinity-48: Različica programske opreme Xpertise 6.1 ali novejša.
- Ustrezen GeneXpert Instrument System uporabniški priročnik
- Tiskalnik (Če potrebujete tiskalnik, stopite v stik z oddelkom za tehnično podporo družbe Cepheid, da se dogovorite za nakup priporočenega tiskalnika.)

7 Opozorila in previdnostni ukrepi

7.1 Splošno

- Samo za *in vitro* diagnostično uporabo.
- V kliničnih vzorcih so lahko prisotni patogeni mikroorganizmi, vključno z virusi hepatitisa in virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). Z vsemi biološkimi vzorci, kar vključuje uporabljene vložke, ravnajte kot če bi lahko prenašali kužna sredstva. Ker pogosto ni mogoče vedeti, kateri so lahko kužni, je treba vse biološke vzorce obravnavati s standardnimi previdnostnimi ukrepi. Smernice za ravnanje z vzorci so na voljo pri Centru za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA in Inštitutu za klinične in laboratorijske standarde.^{6,7}
- Upoštevajte varnostne postopke vaše ustanove za delo s kemikalijami in ravnanje z biološkimi vzorci.
- Biološke vzorce, pripomočke za prenašanje in uporabljene vložke je treba obravnavati kot potencialne prenašalce povzročiteljev nalezljivih bolezni, zato je pri ravnanju z njimi treba upoštevati standardne previdnostne ukrepe. Za pravilno odstranitev uporabljenih vložkov in neuporabljenih reagentov upoštevajte smernice svoje ustanove za ravnanje z okoljskimi odpadki. Ti materiali imajo lahko lastnosti kemičnih nevarnih odpadkov, ki jih je treba obravnavati po točno določenih nacionalnih ali regionalnih postopkih za odstranjevanje. Če nacionalni ali regionalni predpisi ne vključujejo jasnih navodil za pravilno odstranjevanje, je treba biološke vzorce in uporabljene vložke odstraniti skladno s smernicami SZO [Svetovna zdravstvena organizacija] za ravnanje z medicinskimi odpadki in njihovo odstranjevanje.
- Priporočajo se dobre laboratorijske prakse, vključno z zamenjavo rokavic v času med delom z bolnikovimi vzorci, da se prepreči kontaminacija vzorcev.

7.2 Odvzem vzorca, transport in shranjevanje

• Odvzem vzorca

Vzorci materničnega vratu, odvzeti v raztopini PreservCyt Solution, so bili potrjeni za uporabo s testom Xpert HPV. Upoštevajte proizvajalčeva navodila za odvzem vzorcev materničnega vratu.

• Specimen Transport (Transport vzorca)

Vzorci materničnega vratu, odvzete v raztopini PreservCyt Solution, lahko prevažate pri 2–30 °C. Transport vzorcev HPV mora biti skladen z državnimi, zveznimi, deželnimi in lokalnimi predpisi za transport etioloških sredstev.⁸

• Shranjevanje vzorcev

Vzorci materničnega vratu, odvzeti v raztopini PreservCyt Solution, se lahko hranijo pri temperaturi 2–30 °C do šest mesecev po datumu odvzema.

7.3 Test/reagent

- Reagentov testa Xpert HPV ne nadomeščajte z drugimi reagenti.
- Pokrovčka vložka testa Xpert HPV ne odpirajte, dokler niste med testom pripravljeni na dodajanje vzorca.
- Ne uporabljajte vložka, ki vam je padel, ko ste ga vzeli iz ovojnine.
- Vložka ne stresajte. Če vložek stresate oziroma vam ta pade po odprtju pokrovčka vložka, lahko pride do neveljavnih rezultatov.
- Oznake ID vzorca ne namestite na pokrov vložka ali na nalepko s črtno kodo.
- Ne uporabljajte vložka, ki ima poškodovano reakcijsko epruveto.
- Vsak vložek za enkratno uporabo Xpert HPV je namenjen za obdelavo enega testa. Obdelanih vložkov ne uporabite znova.
- Uporabljajte čiste laboratorijske halje in rokavice. Rokavice zamenjajte po obdelavi vsakega posameznega vzorca.
- V primeru kontaminacije delovne površine ali opreme z vzorci ali kontrolami temeljito očistite kontaminirano območje z raztopino gospodinjskega belila na osnovi klora v razmerju 1 : 10 in nato s 70-odstotno raztopino etanola ali izopropanola. Pred nadaljevanjem delovne površine do suhega obrišite.

8 Kemične nevarnosti^{9,10}

Sestavine v skladu z direktivami EU za razvrščanje in označevanje snovi ali zmesi ter globalno usklajenim sistemom za razvrščanje in označevanje snovi ali zmesi (GHS) ne veljajo za nevarne.

9 Postopek

Preden začnete s temi postopki, se prepričajte, da instrument GeneXpert deluje s programsko opremo GeneXpert Dx različice 4.3 ali novejšo ali programsko opremo Xpertise različice 6.1 ali novejšo.

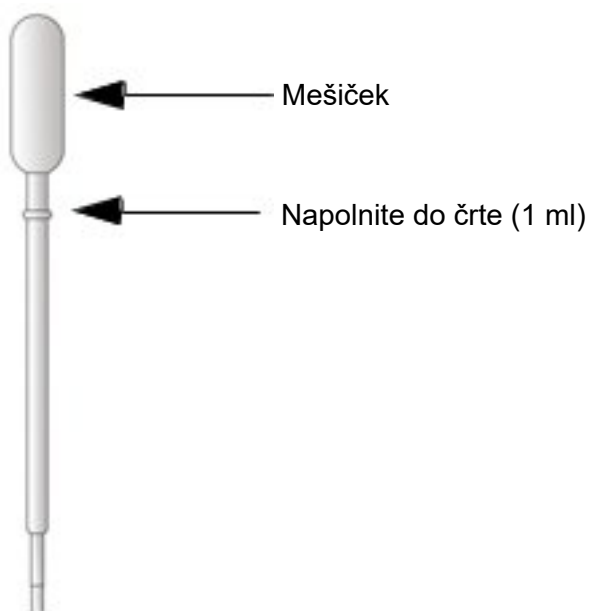
Pomembno Test zaženite v 30 minutah od zaprtja pokrovčka vložka.

9.1 Priprava vložka

Dodajanje vzorca v vložek Xpert HPV:

1. Pripravite naslednje predmete:
 - Vložek Xpert HPV
 - Pipeta za prenos (priložena) Črta na pipeti označuje 1-ml prostornino polnjenja.
 - Ustrezno odvzet in označen testni vzorec.
2. Preverite, ali je vložek testa poškodovan. Če je poškodovan, ga ne uporabljajte.
3. Odprite pokrov vložka.
4. Vzorec zmešajte tako, da 8 do 10-krat nežno obrnete vialo z vzorcem ali na kratko vrtite z vrtničnim mešalnikom pri polovični hitrosti neprekinjeno 5 sekund.
5. Odstranite ovoj s pipete za prenos.
6. Odprite pokrov viala z vzorcem, stisnite mehurček pipete za prenos, vstavite pipeto v vialo in spustite mehurček, da napolnite pipeto za prenos do črte 1 ml. Glejte Slika 1. Prepričajte se, da je pipeta napolnjena brez zračnih mehurčkov.

Pomembno V vložek ne dodajte odvečne slin.



Slika 1. Pipeta za prenos in oznaka polnosti

7. Vsebino pipete izlijte v komoro za vzorec v vložku. Glejte Slika 2.



Slika 2. Vložek Xpert HPV (pogled od zgoraj)

8. Zaprite pokrov vložka.

9.2 Začetek testa

Pomembno Pred začetkom testa preverite, da so datoteke za opredelitev testa (ADF) Xpert HPV uvožene v programsko opremo. V tem razdelku so navedeni osnovni koraki izvajanja testa. Za podrobna navodila glejte uporabniški priročnik sistema GeneXpert Dx ali uporabniški priročnik sistema GeneXpert Infinity.

Opomba Koraki, ki sledijo, so lahko drugačni, če je skrbnik sistema spremenil privzeti potek dela sistema.

Ta razdelek navaja privzete korake za upravljanje sistema GeneXpert. Za podrobna navodila glejte *uporabniški priročnik sistema GeneXpert Dx* ali *uporabniški priročnik sistema GeneXpert Infinity*, odvisno od modela, ki ga uporabljate.

1. Vklopite sistem instrumenta GeneXpert Instrument System:

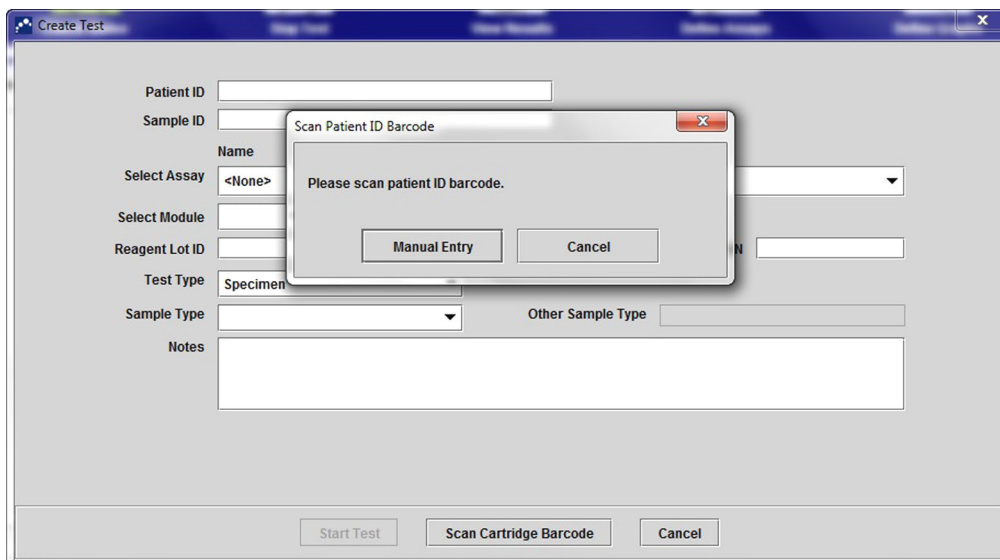
- Če uporabljate instrument GeneXpert Dx, najprej vklopite instrument, nato pa vklopite še računalnik. Programska oprema GeneXpert se bo zagnala samodejno ali pa bo morda potreben dvoklik na ikono bližnjice za programsko opremo GeneXpert Dx na namizju Windows®.

ali

- Če uporabljate instrument GeneXpert Infinity, vklopite instrument. Programska oprema GeneXpert se bo zagnala samodejno ali pa bo morda potreben dvoklik na ikono bližnjice za programsko opremo Xpertise na namizju Windows.

2. Prijavite se v programsko opremo sistema GeneXpert Instrument System z uporabniškim imenom in geslom.

3. V oknu sistema GeneXpert System kliknite **Create Test** (Ustvari test) (GeneXpert Dx) ali kliknite **Orders** (Naročila) in **Order Test** (Naroči test) (Infinity). Prikaže se okno Create Test (Ustvari test). Glejte Slika 3.



Slika 3. Okno GeneXpert Dx za ustvarjanje testa

4. Odčitajte ali vnesite ID bolnika (izbirno). Če vtipkate Patient ID (ID bolnika), preverite, da ste ga vtipkali pravilno. ID bolnika je povezan z rezultati testa in je prikazan v oknu View Results (Ogled rezultatov).
5. Odčitajte ali vtipkajte Sample ID (ID vzorca). Če vtipkate Sample ID (ID vzorca), preverite, ali ste ga vtipkali pravilno. Sample ID (ID vzorca) je povezan z rezultati testa in je prikazan v oknu View Results (Ogled rezultatov) in vseh poročilih. Prikaže se pogovorno okno Scan Cartridge (Skeniraj vložek).
6. Odčitajte črtno kodo na vložku testa Xpert HPV. Prikaže se okno Create Test (Ustvari test). Programska oprema z informacijami črtno kode samodejno izpolni naslednja polja: Select Assay (Izberi test), Reagent Lot ID (ID Loti reagentov), Cartridge SN (Serijska št. vložka) in Expiration Date (Rok uporabe).

Opomba Če črna koda na vložku testa Xpert HPV ni prebrana, ponovite test z novim vložkom in upoštevajte postopek iz Razdelek 14. Postopek ponovnega 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. Okno Create Test (Ustvari test) testa GeneXpert Dx s spustnim menijem Select Assay (Izberi test)

7. S spustnega menija **Select Assay** (Izberi test) (glejte Slika 4) izberite ustrezno datoteko ADF (Assay Definition File) za naročeni test HPV.

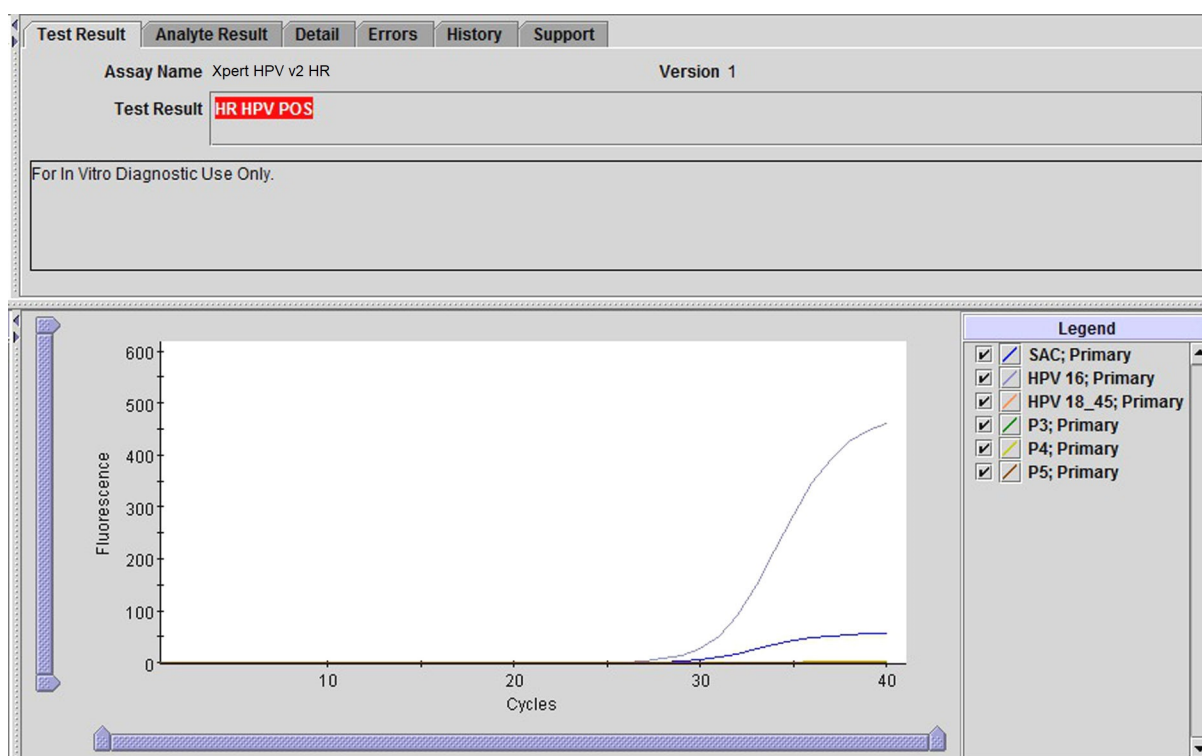
Test Xpert HPV lahko po lastni presoji laboratorija nastavite na katerega koli od treh ADF. Zahteve zdravnikov za refleksno genotipizacijo HPV 16 ali HPV 18/45 je mogoče naročiti v okviru specifičnega testa za genotip HPV ali, če je navedeno, opraviti kot del testa za visoko tveganje in genotip.

- Samo test HPV z visokim tveganjem: Izberite **Xpert HPV HR**, ki poroča o pozitivnem ali negativnem skupnem rezultatu za prisotnost katerega koli od 14 zaznanih tipov HPV z visokim tveganjem. Primer je prikazan v Slika 5.
- Test genotipizacije HPV 16, 18/45: Izberite **Xpert HPV 16_18-45**, ki poroča o pozitivnem ali negativnem rezultatu za:
 - HPV 16 in za
 - genotip HPV 18 ali HPV 45.

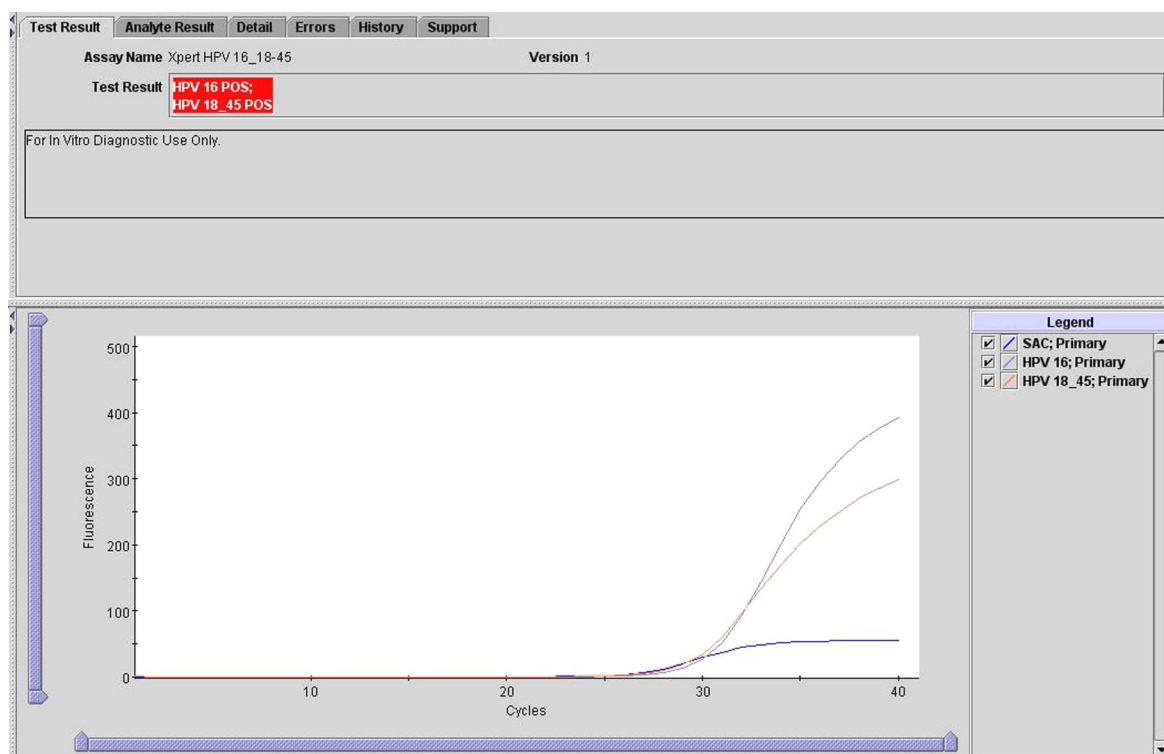
Specifični rezultati vseh drugih vrst HPV niso niti zbrani niti prikazani. Primer je prikazan v Slika 6.

- Kombinirani test HPV z visokim tveganja in genotip HPV: Izberite test **Xpert HPV HR_16_18-45**, ki poroča o pozitivnem ali negativnem rezultatu za HPV 16, HPV 18/45 in prisotnosti katerega koli od preostalih 11 drugih tipov z visokim tveganjem kot »drugi HR HPV« Primer je prikazan v Slika 7.

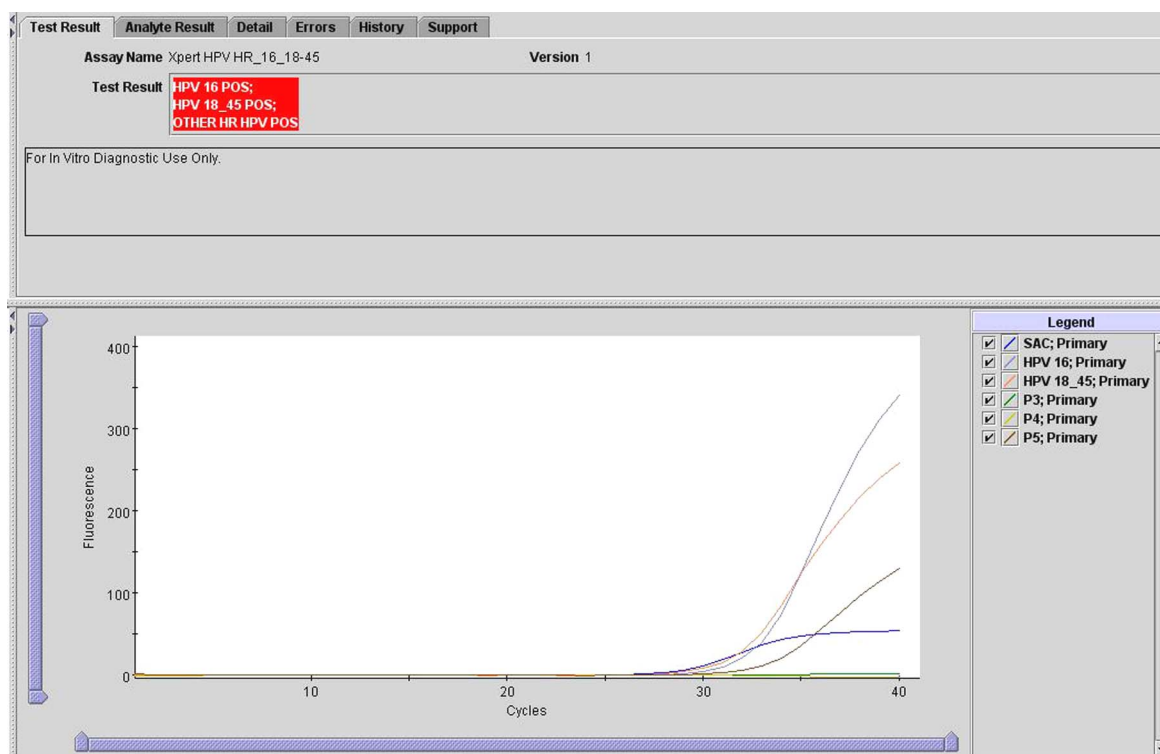
Opomba Po začetku testa se pridobi samo rezultat za test, izbran v tem koraku. Nezbranih podatkov ni mogoče obnoviti.



Slika 5. HPV HR pozitivno



Slika 6. HPV 16_18-45 pozitivno



Slika 7. HPV HR_16_18-45 pozitivno

8. Kliknite **Start Test** (Začni test) (GeneXpert Dx) ali **Submit** (Pošlji) (Infinity). Po potrebi vnesite svoje geslo.
 9. Za sistem GeneXpert Infinity System namestite vložek na transportni trak. Vložek se samodejno naloži, nato se izvede test, rabljeni vložek pa se prenese v vsebnik za odpadke.
- ali

Instrument GeneXpert Dx Instrument:

- a. Odprite vrata modula instrumenta z utripajočo zeleno lučko in naložite vložek.
- b. Zaprite vrata. Test se začne izvajati, zelena luč pa preneha utripati. Ko je test končan, se luč izklopi.
- c. Počakajte, da sistem sprostí zaklepni mehanizem vrat, preden odprete vrata modula in odstranite vložek.
- d. Uporabljene vložke je treba odvreči v ustrezne posode za odpadne vzorce skladno s standardnimi praksami vaše ustanove.

Opomba Čas do rezultata je približno 60 minut.

10 Pregledovanje in tiskanje rezultatov

Za podrobnejša navodila o tem, kako pregledovati in tiskati rezultate, glejte *priručnik za uporabo sistema GeneXpert Dx* oziroma *priručnik za uporabo sistema GeneXpert Infinity*.

11 Kontrola kakovosti

Vsak test vključuje Probe Check Control (PCC; kontrolo za preverjanje sonde) in Sample Adequacy Control (SAC; kontrolo primernosti vzorca).

- **Probe Check Control (PCC; kontrola za preverjanje sonde):** Preden se PCR reakcija začne, instrument GeneXpert instrument izmeri fluorescenčni signal sond, da spremlja rehidracijo kroglic, polnjenje reakcijske epruvete, celovitost sonde in stabilnost barvila. PCC je uspešen, če vzorec ustreza merilom sprejemljivosti.
- **Sample Adequacy Control (SAC; Kontrola primernosti vzorca):** Reagenti SAC zaznajo prisotnost ene kopije človeškega gena v eni kopiji na celico in spremljajo, ali vzorec vsebuje človeško DNK.
- **Zunanje kontrole:** Zunanje kontrole se lahko uporabljajo v skladu z lokalnimi, državnimi, zveznimi akreditacijskimi organizacijami, kot je ustrezno.

12 Tolmačenje rezultatov

Rezultate samodejno tolmači sistem instrumenta GeneXpert iz izmerjenih fluorescentnih signalov in vgrajenih algoritmov za izračun, prikazani pa so v zavihku Test Result (Rezultati testa) okna View Results (Ogled rezultatov). Test Xpert HPV zagotavlja rezultate testov za tarče HPV v skladu z rezultati in interpretacijami, prikazanimi v Preglednica 1.

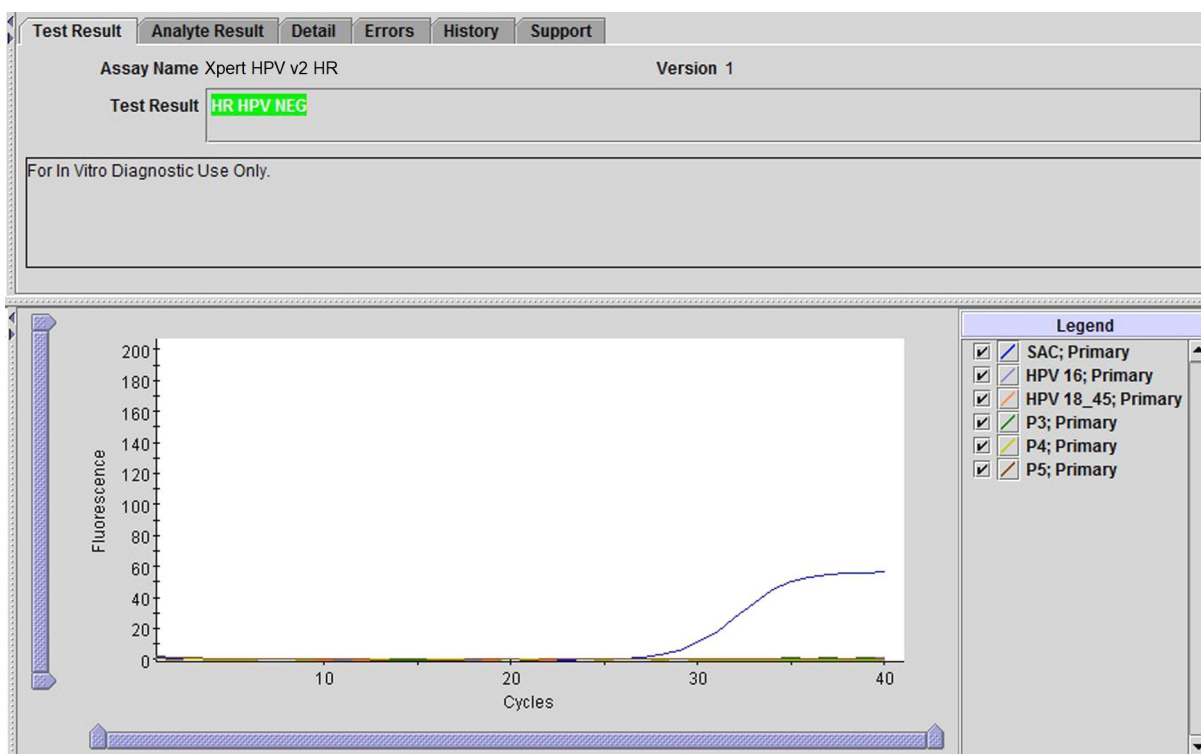
Opomba Ko se test začne, bodo zbrani samo rezultati za izbrani test.

Preglednica 1. Rezultati in interpretacije testa Xpert HPV

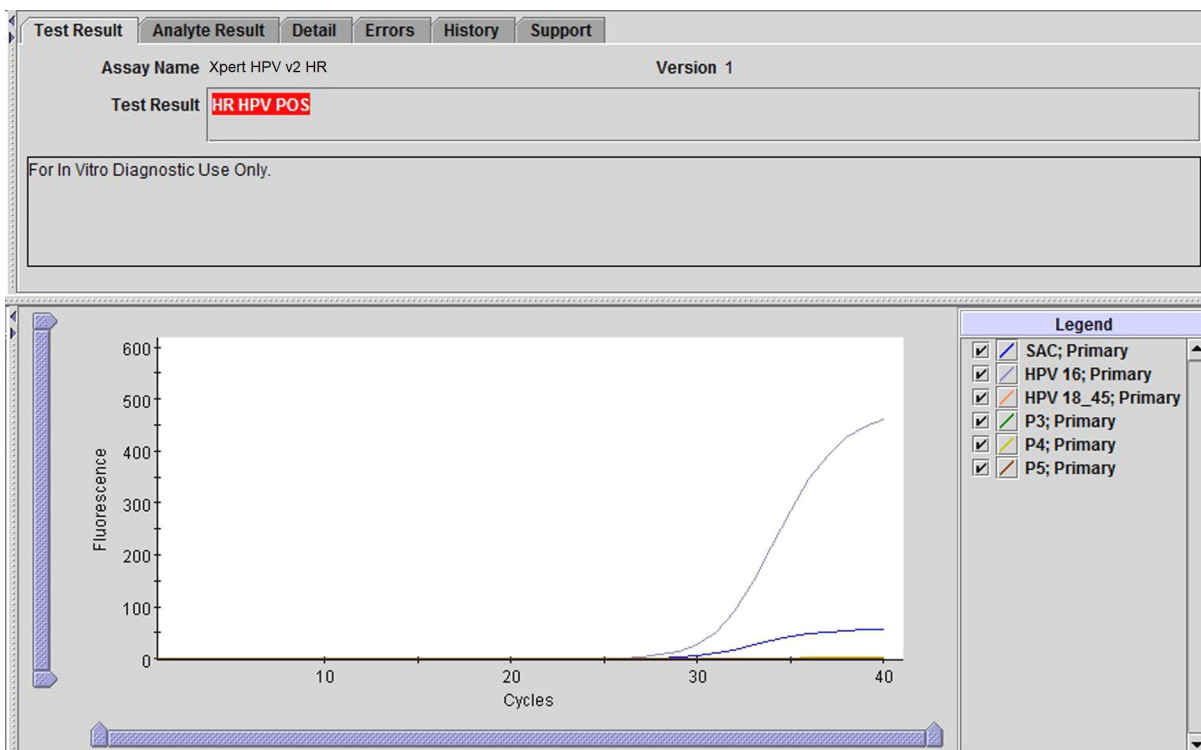
Rezultat	Tolmačenje
HR HPV POS (HR HPV POZ) Glejte Slika 9.	DNK HPV z visokim tveganjem je zaznana kot pozitivna. • Tarčna DNK HPV z visokim tveganjem ima Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad prazno nastavitvijo. • SAC: Ni primerno. SAC se prezre, ker lahko s to kontrolo konkurirajo druge ojačane tarče HPV. • PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
HPV 16 POS (HPV 16 POZ) Glejte Slika 11, Slika 13 in Slika 16.	DNK HPV 16 je zaznana kot pozitivna. • Tarčna DNK HPV 16 z visokim tveganjem ima Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad prazno nastavitvijo. • SAC: Ni primerno. SAC se prezre, ker lahko s to kontrolo konkurirajo druge ojačane tarče HPV. • PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POZ) Glejte Slika 14 in Slika 16.	DNK HPV 18_45 je zaznana kot pozitivna. • Tarčna DNK HPV 18/45 z visokim tveganjem ima Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad prazno nastavitvijo. • SAC: Ni primerno. SAC se prezre, ker lahko s to kontrolo konkurirajo druge ojačane tarče HPV. • PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
OTHER HR HPV POS (DRUGI HR HPV POZ) Glejte Slika 15 in Slika 16.	DNK drugih HPV z visokim tveganjem je zaznan kot pozitiven. • Druga tarčna DNK HPV z visokim tveganjem ima Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad nastavitvijo praga. • SAC: Ni primerno. SAC se prezre, ker lahko s to kontrolo konkurirajo druge ojačane tarčne HPV z visokim tveganjem. • PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.

Rezultat	Tolmačenje
HR HPV NEG Glejte Slika 8.	DNK HPV z visokim tveganjem je pod mejo zaznavnosti. - Tarčna DNK HPV z visokim tveganjem nima Ct znotraj veljavnega razpona in/ali fluorescentne končne točko pod prazno nastavitvijo. - SAC: PASS (USPEŠNO); ojačanje PCR tarče SAC daje Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad nastavitvijo praga. - PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
HPV 16 NEG Glejte Slika 10, Slika 12, Slika 14 in Slika 15.	DNK HPV 16 je pod ravniyo zaznave. - Tarčna DNK HPV 16 nima Ct znotraj veljavnega razpona in/ali fluorescentne končne točko pod prazno nastavitvijo. - SAC: PASS (USPEŠNO); ojačanje PCR tarče SAC daje Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad nastavitvijo praga. - PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
HPV 18_45 NEG Glejte Slika 10, Slika 11, Slika 12, Slika 13 in Slika 15.	DNK HPV 18-45 je pod ravniyo zaznave. - Tarčna DNK HPV 18/45 nima Ct znotraj veljavnega razpona in/ali fluorescentne končne točko pod prazno nastavitvijo. - SAC: PASS (USPEŠNO); ojačanje PCR tarče SAC daje Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad nastavitvijo praga. - PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
OTHER HR HPV NEG (DRUGI HR HPV NEG) Glejte Slika 12, Slika 13 in Slika 14.	Druge DNK HPV z visokim tveganjem so pod ravniyo zaznave. - Druga tarčna DNK HPV z visokim tveganjem nima Ct znotraj veljavnega razpona in/ali fluorescentne končne točko pod prazno nastavitvijo. - SAC: PASS (USPEŠNO); ojačanje PCR tarče SAC daje Ct znotraj veljavnega razpona in fluorescentno končno točko nad nastavitvijo praga. - PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
INVALID (NEVELJAVNO) Glejte Slika 17.	Prisotnosti ali odsotnosti tarčne DNK za HPV ni mogoče določiti. Ponovite test po navodilih v Razdelek 14. Postopek ponovnega testiranja. - SAC: FAIL (NEUSPEŠNO); SAC Ct ni znotraj veljavnega razpona in/ali fluorescentne končne točko so pod prazno nastavitvijo. - PCC: PASS (USPEŠNO); vsi rezultati testiranja sond so uspešni.
ERROR (NAPAKA)	Prisotnosti ali odsotnosti ciljne DNK za HPV ni mogoče določiti. Ponovite test po navodilih v Razdelek 14. Postopek ponovnega testiranja. - SAC: NO RESULT (BREZ REZULTATA) - PCC: FAIL (NEUSPEŠNO)*, vsi ali eden od rezultatov testiranja sond ni uspel. * Če je preverjanje sond uspešno, je napako povzročilo preseganje sprejemljivega razpona meje najvišjega tlaka ali okvara komponente sistema.
NO RESULT (BREZ REZULTATA)	Prisotnosti ali odsotnosti ciljne DNK za HPV ni mogoče določiti. Ponovite test po navodilih v Razdelek 14. Postopek ponovnega testiranja. Znak NO RESULT (BREZ REZULTATA) pomeni, da ni bilo zbranih dovolj podatkov. Na primer, upravljavec je zaustavil testiranje v teku ali pa je prišlo do izpada napajanja. - HPV: NO RESULT (BREZ REZULTATA) - SAC: NO RESULT (BREZ REZULTATA) - PCC: NA (ni na voljo)

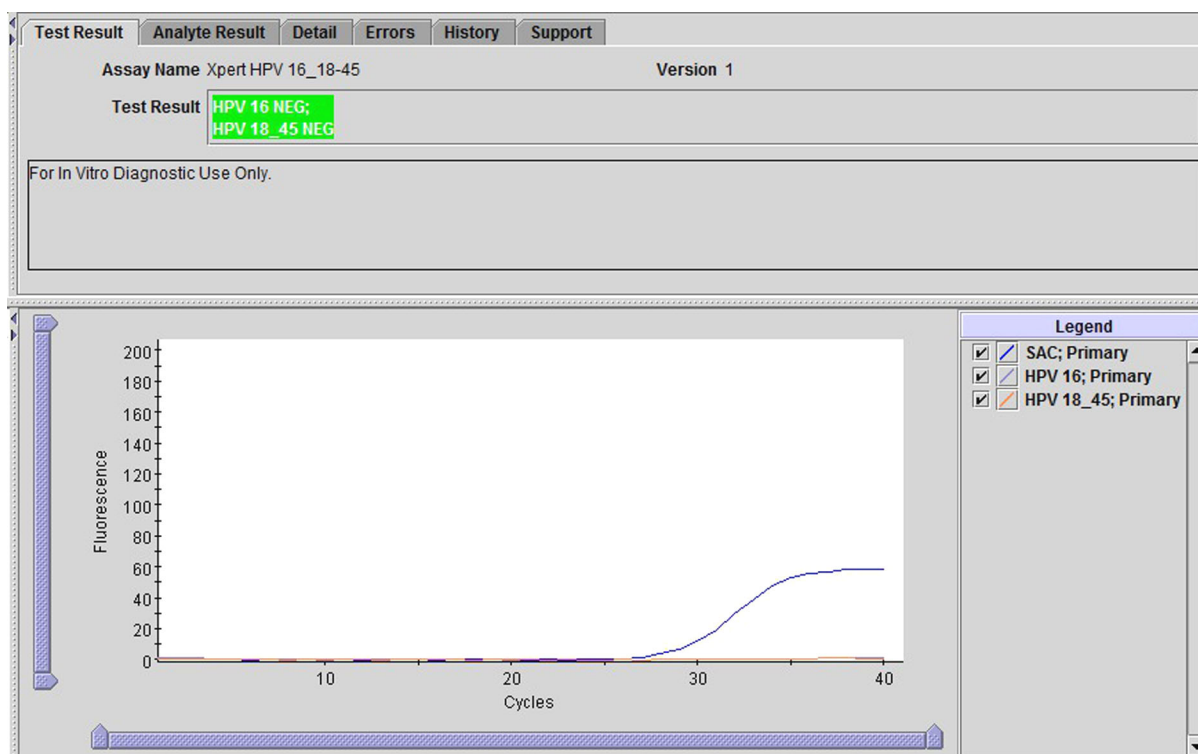
Opomba Zasloni, prikazani v tem razdelku, odražajo primere uporabe treh testov. Slika 8 in Slika 9 uporabite test Xpert HPV HR, Slika 10 in Slika 11 uporabite test Xpert HPV 16_18-45, in Slika 12 do Slika 14 uporabite test Xpert HPV HR_16_18-45 iz spustnega menija. Glejte Razdelek 9.2. Začetek testa in spustni meni, prikazan v Slika 4.



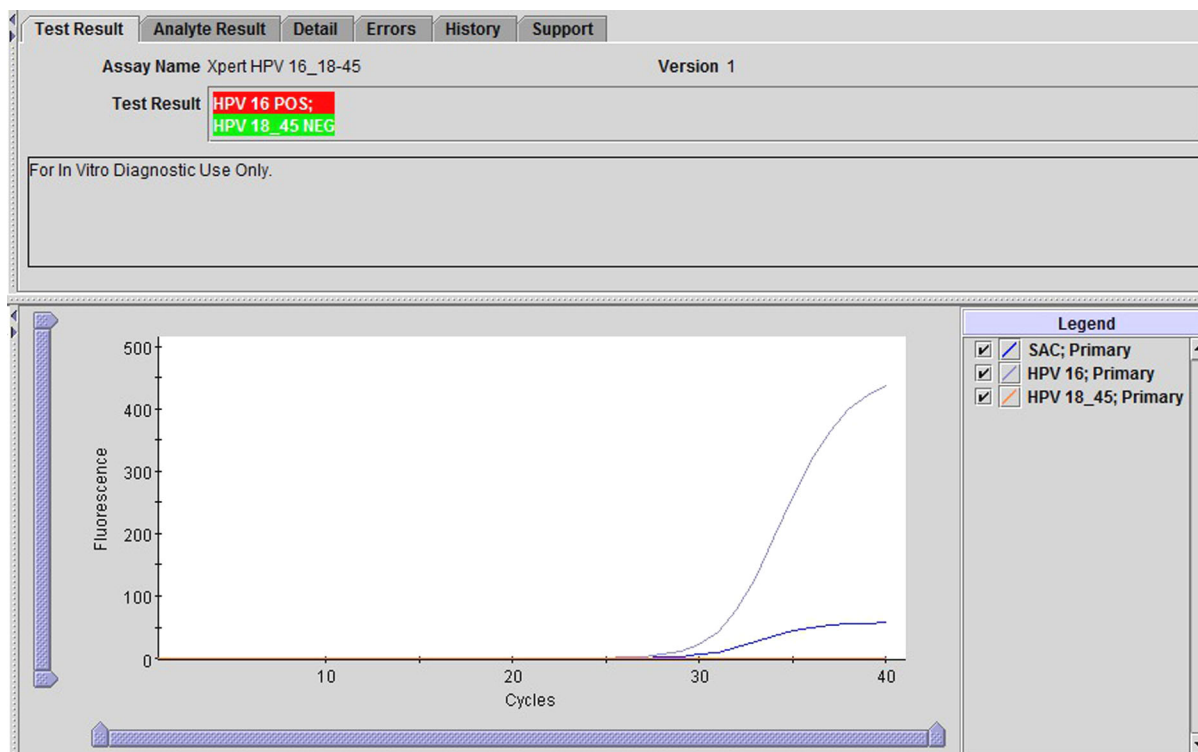
Slika 8. Negativen HPV z visokim tveganjem (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR)



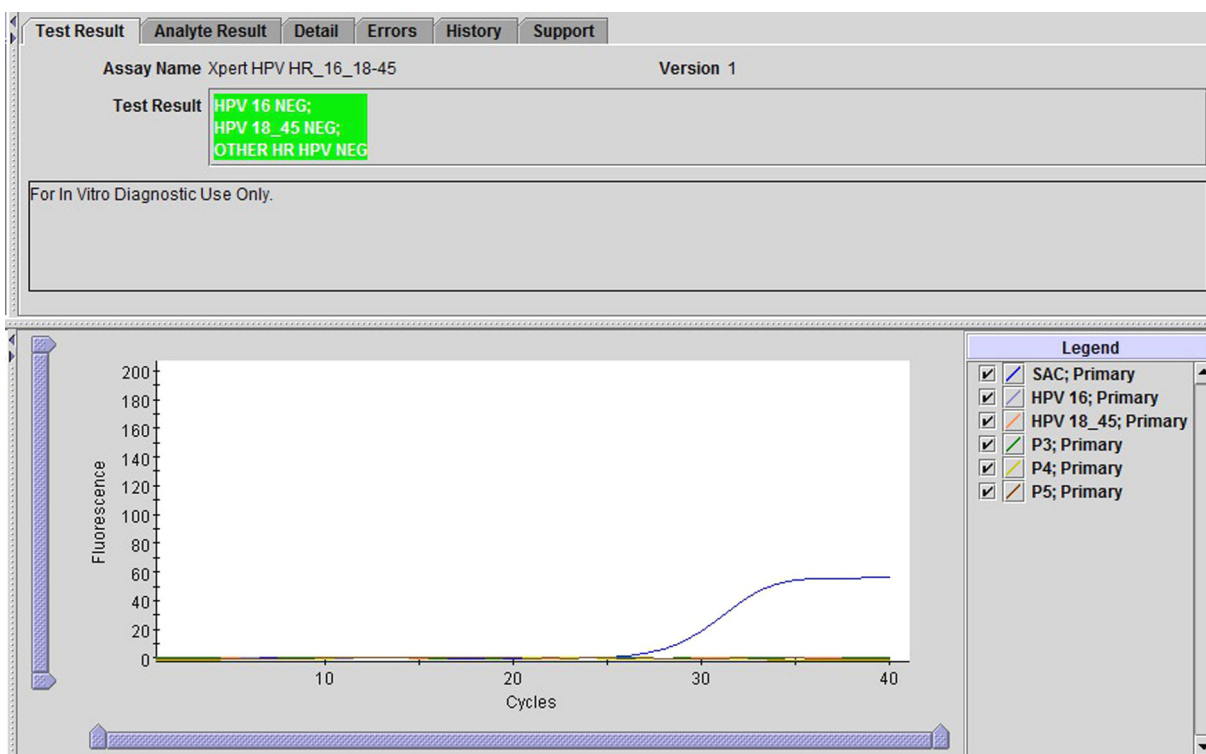
Slika 9. Pozitiven HPV z visokim tveganjem (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR)



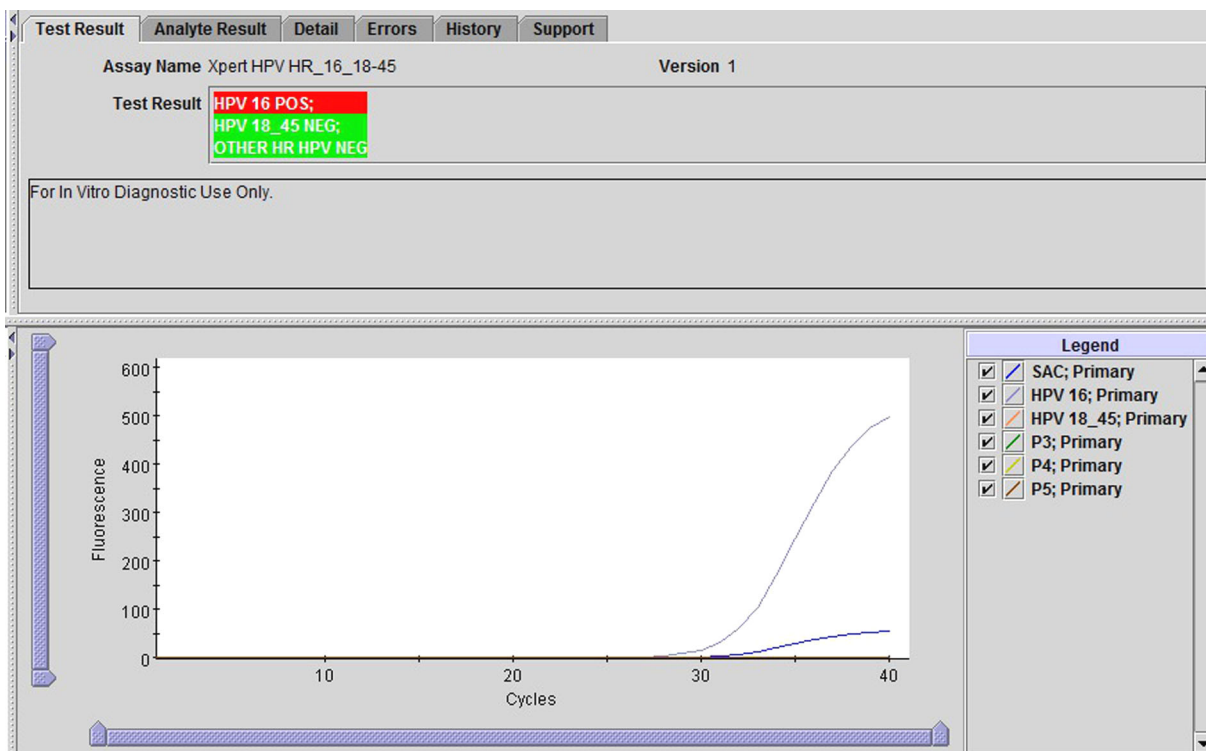
Slika 10. HPV 16 negativen; HPV 18-45 negativen (rezultat z uporabo testa Xpert HPV 16_18-45)



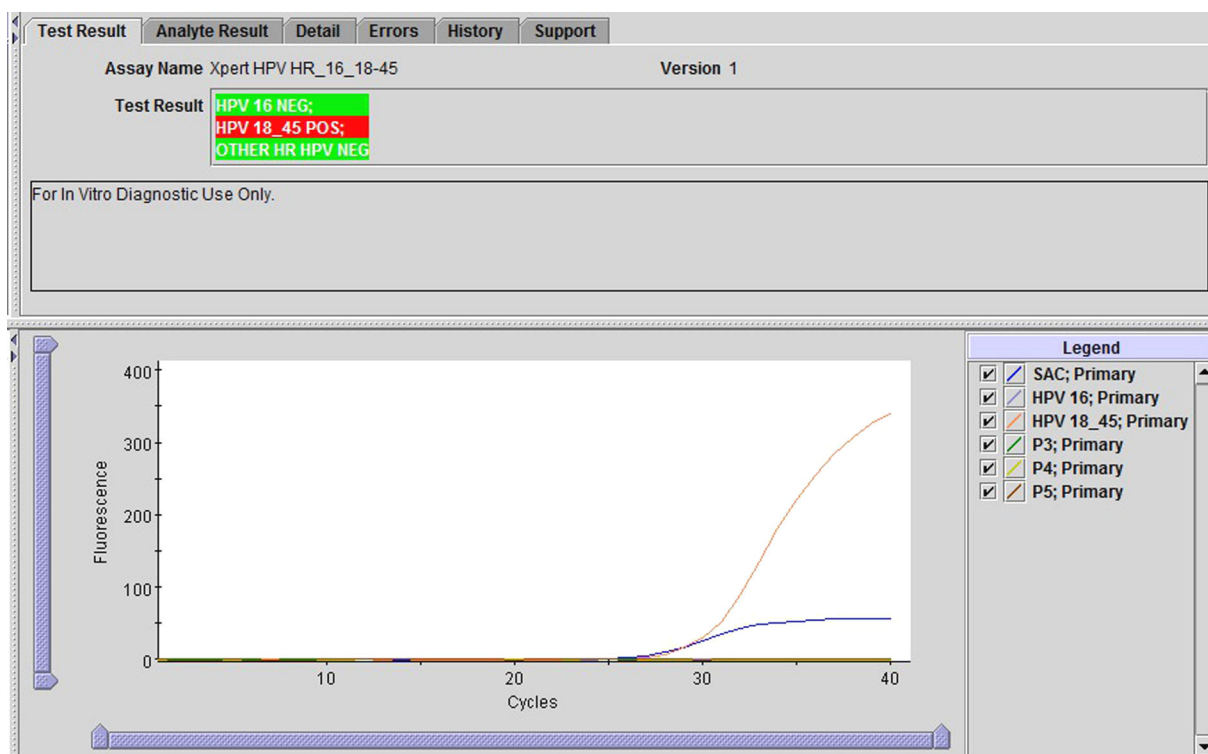
Slika 11. HPV 16 pozitiven; HPV 18-45 negativen (rezultat z uporabo testa Xpert HPV 16_18-45)



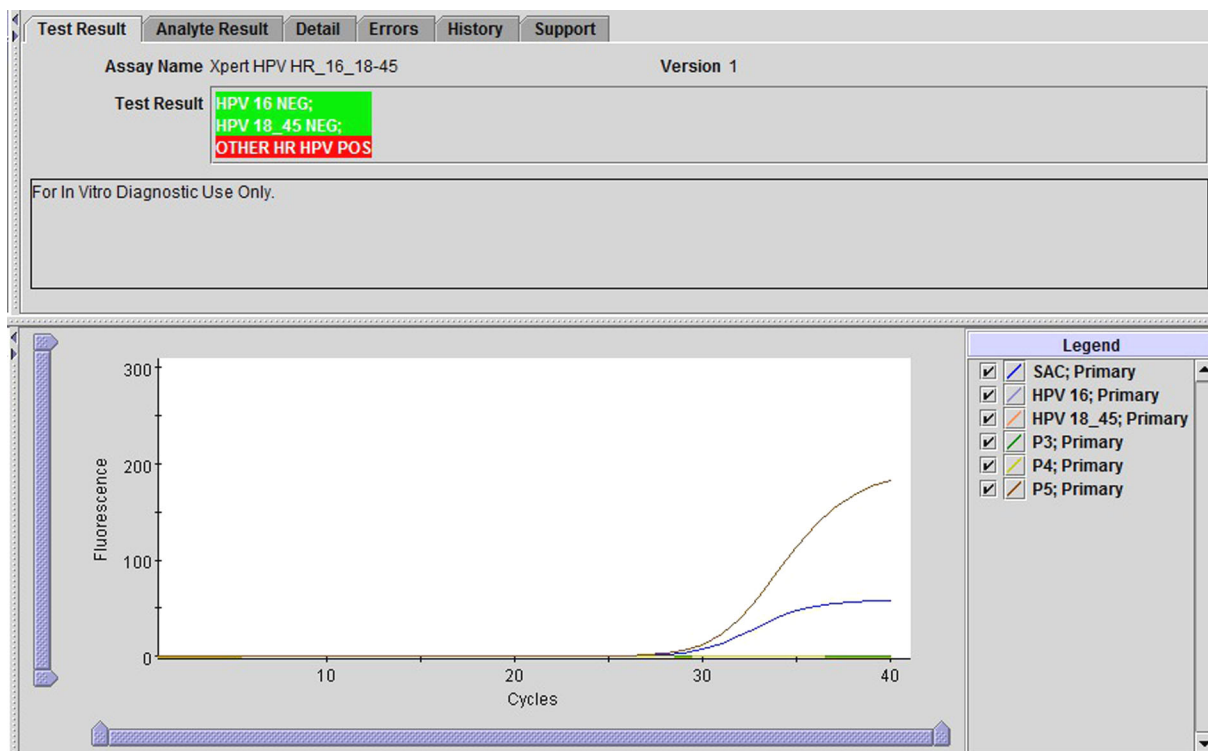
Slika 12. HPV 16 negativno; HPV 18-45 negativno; drugi HPV z visokim tveganjem negativno (rezultat z uporabo Xpert HPV HR_16_18-45)



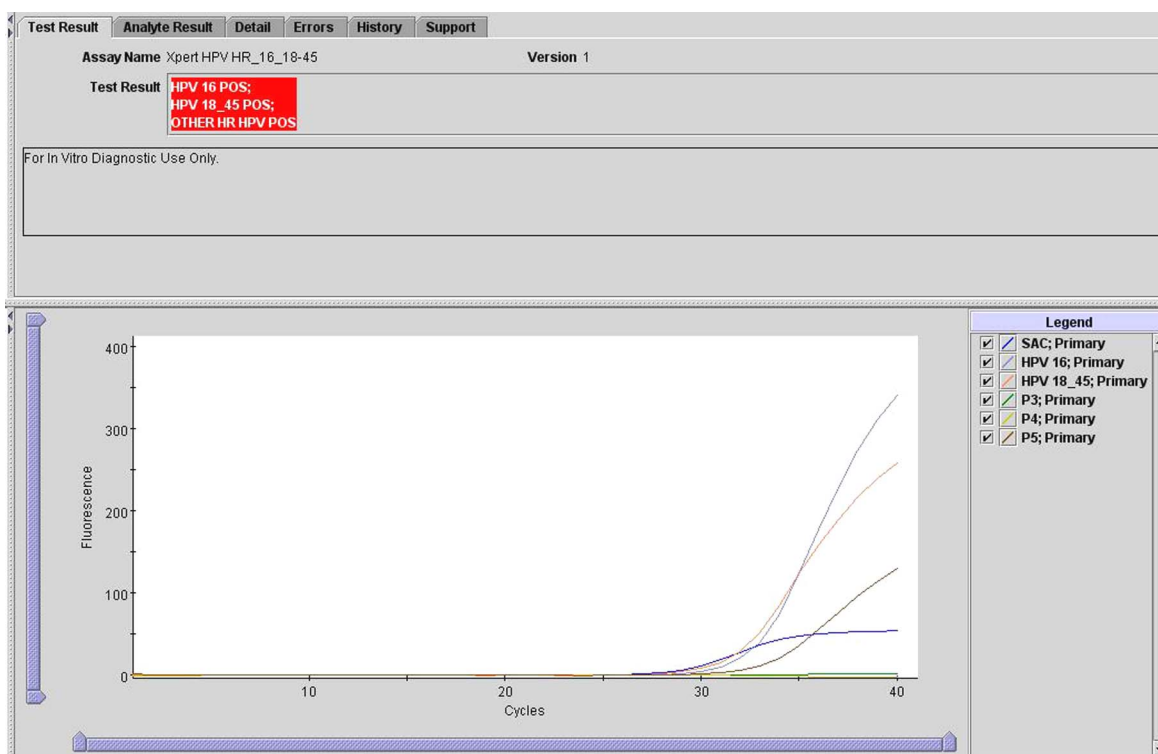
Slika 13. HPV 16 pozitivno; HPV 18-45 negativno; drugi HPV z visokim tveganjem negativno (rezultat z uporabo tesata Xpert HPV HR_16_18-45)



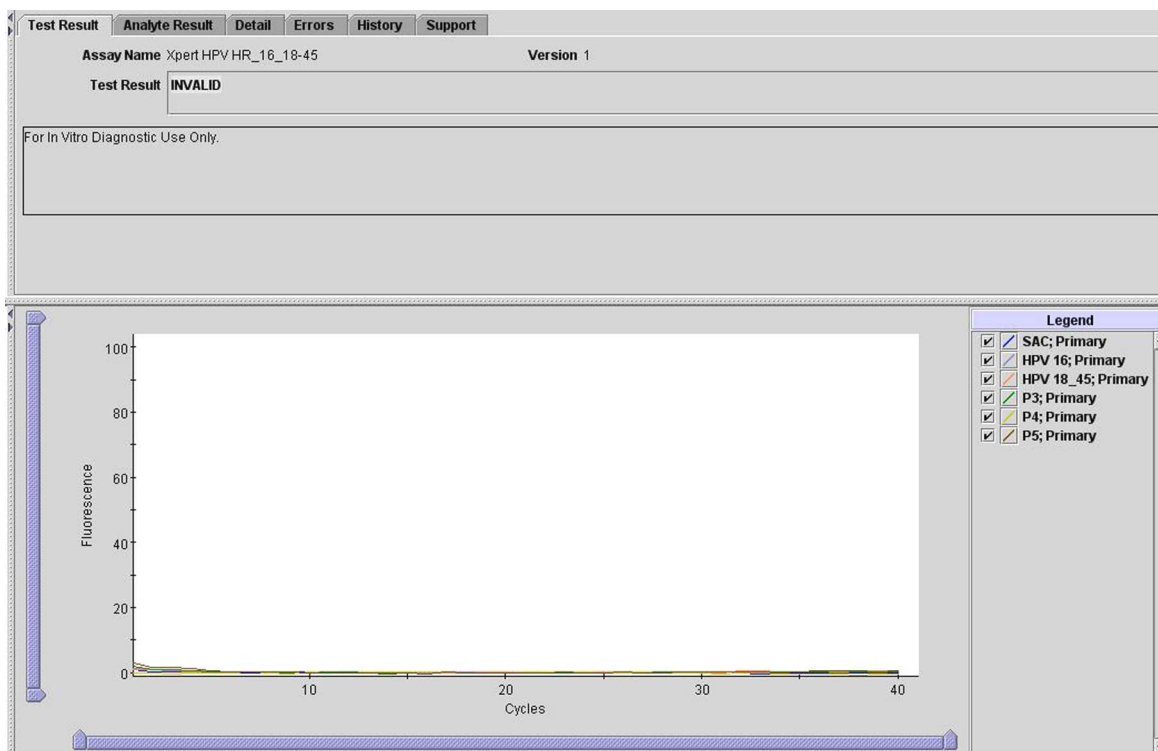
Slika 14. HPV 16 negativno; HPV 18-45 pozitivno; drugi HPV z visokim tveganjem negativno (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 15. HPV 16 negativno; HPV 18-45 negativno; drugi HPV z visokim tveganjem pozitiven (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 16. HPV 16 pozitivno, HPV 18-45 pozitivno; drugi HPV z visokim tveganjem pozitivno (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 17. HPV HR_16_18-45 neveljavno (rezultat z uporabo testa Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Razlogi za ponovitev testa

Če pride do katerega koli od naslednjih rezultatov testov, ponovite test skladno z navodili v Razdelek 14. Postopek ponovnega testiranja.

- **INVALID** (NEVELJAVEN) rezultat pomeni, da SAC ni bil uspešen, vzorec ni bil pravilno obdelan, PCR je bil zaviran ali vzorec ni bil primeren.
- Rezultat **ERROR** (NAPAKA) pomeni, je bil test prekinjen, verjetno zaradi nepravilno napolnjene reakcijske epruvete ali je bila zaznana težava s celovitostjo sonde reagenta, preseženo mejo tlaka, neuspehim preverjanjem sonde ali je bila zaznana napaka postavitve ventila.
- Znak **NO RESULT** (BREZ REZULTATA) pomeni, da ni bilo zbranih dovolj podatkov. Na primer, upravljavec je zaustavil testiranje v teku ali pa je prišlo do izpada napajanja.

14 Postopek ponovnega testiranja

- Ponovite test z novim vložkom (vložka ne uporabite ponovno). Glejte Razdelek 9. Postopek.
- Pridobite preostanke vzorcev.
- Če preostanek vzorca ni zadosten ali je rezultat ponovnega testiranja vedno znova **NEVELJAVEN (INVALID)**, **NAPAKA (ERROR)** ali **BREZ REZULTATA (NO RESULT)**, odvzemite nov vzorec in ponovite test z novim vložkom.

15 Omejitve

- Ker je zaznavanje HPV odvisno od DNA, prisotnih v vzorcu, so zanesljivi rezultati odvisni od ustreznega odvzema vzorca, obravnave in shranjevanja.
- Test Xpert HPV je bil potrjen samo z vzorci materničnega vratu, odvzetimi v raztopini PreservCyt, z napravo, podobno metli, ali kombinacijo endocervikalne krtače/lopatke.
- Do napačnih rezultatov lahko pride zaradi nepravilnega odvzema, tehnične napake, zamenjave vzorca ali zato, ker je število DNA HPV v vzorcu pod mejo zaznavanja testa.
- Test Xpert HPV je bila validiran samo s postopki, navedenimi v teh navodilih. Spreminjanje teh postopkov lahko spremeni učinkovitost testa.
- Motnje testa lahko opazimo v prisotnosti: polne krvi ($\geq 0,25$ % v/v), mononuklearnih celic periferne krvi (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ celic/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ celic/ml), krema proti srbenju Vagisil ($\geq 0,25$ % m/v) ali vlažilnem gelu Vagi Gard ($\geq 0,5$ % m/v).
- Prisotnost gostih vaginalnih krem ($> 0,25$ % m/v) v vzorcu lahko povzroči prekinitev tlaka.
- Učinki drugih potencialnih spremenljivk, kot so izcedek iz nožnice, uporaba tamponov, vaginalnih prh in spremenljivke za odvzem vzorcev, niso bili ugotovljeni.
- Test Xpert HPV zagotavlja kvalitativne rezultate. Med velikostjo vrednosti Ct in številom celic v okuženem vzorcu ni mogoče izpeljati korelacije.
- Učinkovitost testa Xpert HPV ni bila ovrednotena pri bolnikih, mlajših od 18 let.
- Učinkovitost testa Xpert HPV pri ženskah z histerektomijo v anamnezi ni bila ocenjena.
- Test XVP HPV ni potrjen za uporabo z vzorci vaginalnih brisov, ki jih je odvzel zdravnik ali bolnik.
- Test Xpert HPV ni bil ocenjen pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo z protimikrobnimi zdravili zaradi okužb, kot sta klamidija ali gonoreja.
- Kot številne diagnostične teste je treba tudi rezultate testa Xpert HPV tolmačiti skupaj z drugimi laboratorijskimi in kliničnimi podatki, dosegljivimi zdravniku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV ni bila ocenjena pri posameznicah, cepljenih proti HPV.
- Test Xpert HPV ni bil ovrednoten v primerih suma spolne zlorabe.
- Razširjenost okužbe s HPV v populaciji lahko vpliva na učinkovitost.
- Vzorci, ki vsebujejo manj kot 1 ml raztopine PreservCyt, se štejejo za neustrezne za test Xpert HPV.
- Učinkovitost testa Xpert HPV ni bila ovrednotena z vzorci materničnega vratu, ki so bili predhodno obdelani za citološki pregled z uporabo drugih procesorjev, razen ThinPrep 2000 Processor.
- Negativni rezultat testa Xpert HPV ne izključuje možnosti citoloških nepravilnosti ali prihodnjih ali osnovnih CIN2, CIN3 ali raka.
- Test Xpert HPV zazna virusno DNA E6/E7 visoko tveganih HPV tipov 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68. Ta test ne zazna DNA E6/E7 pri tipih HPV z nizkim tveganjem (npr. 6, 11, 42, 43, 44), ker ni klinične koristi za oceno prisotnosti tipov HPV z majhnim tveganjem v okviru presejanja raka materničnega vratu.

- Zaznava visoko tvegane DNA HPV je odvisno od števila kopij v vzorcu, nanje pa lahko vplivajo metode odvzema vzorcev, dejavniki pri bolnici, stopnja okužbe in prisotnost motečih snovi.
- Uporaba tega izdelka mora biti omejena na osebe, usposobljene za uporabo testa Xpert HPV.
- Pri tem testu se lahko pojavijo lažno pozitivni ali lažno negativni rezultati.
- Mutacije ali polimorfizem začetnega oligonukleotida ali vezavne regije sonde lahko vplivajo na zaznavanje tarčnih tipov HPV, kar lahko privede do lažno negativnega rezultata.

16 Klinična učinkovitost

Značilnosti klinične učinkovitosti testa Xpert HPV so bile ocenjene v dvostopenjski, multicentrični [sedem lokacij v ZDA], prospektivni študiji, v katero so bile vključene ženske vseh starosti, napotene na kolposkopijo na podlagi enega ali več predhodnih nenormalnih rezultatov testa Pap, nenormalnega rezultata testa Pap v kombinaciji s pozitivnim rezultatom testa HPV z visokim tveganjem ali drugim kliničnim sumom na raka materničnega vratu. Vsaki preiskovanki so odvzeli dva vzorca ThinPrep (vzorec A in vzorec B) v času kolposkopije za citološki pregled in primerjalno testiranje s testom Xpert HPV in dvema testoma HPV z visokim tveganjem, odobrenima s strani FDA. Analize s temi primerjalnimi metodami so bile izvedene v skladu z navodili za uporabo US-IVD. Vzorec A je bil obdelan za citološki pregled, čemur je sledila analiza s testom Xpert HPV. Vzorec B je bil rezerviran za analizo HPV s primerjalnimi testi HPV in testom Xpert HPV. Oba vzorca so odvzeli s kombinacijo endocervikalne krtače/lopatke v skladu z navodili za uporabo testa ThinPrep. Pri vsaki osebi sta bili odvzeti najmanj dve biopsiji materničnega vratu in ECC za nezadovoljive kolposkopske ocene, pri katerih je bila vizualizacija skvamokolumnarnega spoja slaba. Patološki pregled vzorcev biopsije in endocervikalne kiretaže (ECC) je bil najprej izveden lokalno za standardno oskrbo/upravljanje bolnikov, nato pa ga je slepo izvedla skupina treh strokovnjakov patologov za določitev konsenznega končnega stanja materničnega vratu. Na stopnji I novačenja je bilo vključenih 144 oseb (starostni razpon: 20–70 let) s 31 primeri $\geq$ CIN2. Podatki iz stopnje I so bili uporabljeni za oceno nabora kliničnih mejnih vrednosti za test glede na $\geq$ CIN2 in $\geq$ CIN3 končne točke bolezni z uporabo pristopa krivulje ROC (Receiver Operating Characteristic). Na stopnji II novačenja je bilo vključenih 564 oseb (starostni razpon: 18–75 let) s 111 primeri $\geq$ CIN2. Podatki iz stopnje II so bili uporabljeni za izboljšanje kliničnih mejnih vrednosti glede na končne točke bolezni $\geq$ CIN2 in $\geq$ CIN3 z uporabo pristopa krivulje ROC. Retrospektivno je bila izvedena analiza homogenosti, da se potrdi združljivost rezultatov iz stopnje I in stopnje II; pri več parametrih populacije in vzorca so rezultati združljivi.

Klinična občutljivost in specifičnost testa Xpert HPV, primerjalne metode 1 in primerjalne metode 2 v nizu podatkov stopnje II glede na stanje bolezni $\geq$ CIN2 so povzeti v Preglednica 2.

Preglednica 2. Klinična učinkovitost glede na $\geq$ CIN2^a

	Test Xpert HPV (vzorec A) ^b	Test Xpert HPV (vzorec B) ^c	Primerjalna metoda 1 ^d	Primerjalna metoda 2 ^e
Občutljivost	(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 napovedna 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 napovedna 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 Ocene statusnih točk bolezni so navedene. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95 % IZ.

^b n = 538. Devet vzorcev QNS za testiranje Xpert; 17 vzorcev je ob začetnem in ponovnem testu nedoločenih.

^c n = 556. Osem vzorcev, nedoločenih po začetnem in ponovnem testu.

^d n = 564.

^e n = 562. Dva vzorca nedoločena po začetnem in ponovnem testu.

Klinična občutljivost in specifičnost testa Xpert HPV, primerjalne metode 1 in primerjalne metode 2 v nizu podatkov stopnje II glede na stanje bolezni $\geq$ CIN3 so povzeti v Preglednica 3.

Preglednica 3. Klinična učinkovitost glede na $\geq$ CIN3^a

	Test Xpert HPV (vzorec A) ^b	Test Xpert HPV (vzorec B) ^c	Primerjalna metoda 1 ^d	Primerjalna metoda 2 ^e
Občutljivost	(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 napovedna 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 napovedna 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 Ocene statusnih točk bolezni so navedene. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95 % IZ.

^b n = 537. Devet vzorcev QNS za testiranje Xpert; 17 vzorcev ob začetnem in ponovnem testiranju nedoločenih; konsenz o stanju CIN2 ali CIN3 ni bil dosežen za en vzorec.

^c n = 555. Osem vzorcev ob začetnem in ponovnem testu nedoločenih; konsenz o stanju CIN2 ali CIN3 ni bil dosežen za en vzorec.

^d n = 563. Konsenz o statusu CIN2 ali CIN3 ni bil dosežen za en vzorec.

^e n = 561. Dva vzorca ob začetnem in ponovnem preskusu nedoločena; konsenz o statusu CIN2 ali CIN3 ni bil dosežen za en vzorec.

Ocena analitičnega ujemanja v naboru podatkov stopnje II je pokazala splošno ujemanje med testom Xpert HPV in samim seboj (vzorec A v primerjavi z vzorcem B; n = 533 parnih primerjav) 94,6 % (95-% IZ 92,3–96,3; statistika kapa 0,88). Splošno ujemanje med testom Xpert HPV (vzorec B) in primerjalno metodo 1 (n = 556 parnih primerjav) je bilo 92,4 % (95-% IZ 89,9–94,5; statistika kapa 0,83). Splošno ujemanje med testom Xpert HPV (vzorec B) in primerjalno metodo 2 (n = 554 parnih primerjav) je bilo 87,4 % (95-% IZ 84,3–90,0; statistika kapa 0,73).

Klinična učinkovitost testa Xpert HPV za testna vzorca Pap A in B, razvrščena po starostnih skupinah, je bila določena za obe stanji bolezni $\geq$ CIN2 in $\geq$ CIN3. Klinična učinkovitost glede na bolezen $\geq$ CIN2 je predstavljena v Preglednica 4 in klinična učinkovitost glede na bolezen $\geq$ CIN3 v Preglednica 5.

Preglednica 4. Učinkovitost testa Xpert HPV v primerjavi z boleznijo $\geq$ CIN2, po starostnih skupinah

Starostna skupina	Pap A		Pap B	
	Občutljivost (95-% IZ)	Specifičnost (95-% IZ)	Občutljivost (95-% IZ)	Specifičnost (95-% IZ)
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)

Preglednica 5. Učinkovitost testa Xpert HPV v primerjavi z boleznijo $\geq$ CIN3 po starostnih skupinah

Starostna skupina	Pap A		Pap B	
	Občutljivost (95-% IZ)	Specifičnost (95-% IZ)	Občutljivost (95-% IZ)	Specifičnost (95-% IZ)
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)

Izvedena je bila druga klinična študija za oceno učinkovitosti testa Xpert HPV v populacijah, ki so bolj podobne populacijam, za katere je predvidena uporaba v organiziranih presejalnih programih za raka materničnega vratu. Ta študija je bila multicentrična, primerjalna študija, ki se je zanašala na ostanke vzorcev, odvzetih v raztopini PreservCyt, pridobljene pri ženskah, starih od 20 do 60 let, ki so sodelovale v organiziranih presejalnih programih za raka materničnega vratu v Veliki Britaniji. Z redkimi izjemami so bili vsi vzorci, zbrani v tej študiji, zbrani z metlo podobno napravo v skladu z navodili ThinPrep. V to študijo sta bili vključeni dve enaki primerjalni metodi, pri čemer je bila primerjalna metoda 1 primarna primerjalna metoda, primerjalna metoda 2 pa sekundarna primerjalna metoda. Velikosti vzorcev za študijo so bile izračunane za dve starostni skupini (ženske, stare od 20 do 29 let in ženske, stare od 30 do 60 let), za podporo ocene ujemanja (s 95-% IZ) in izračun statistike kapa (s 95-% IZ) glede na vsako primerjalno metodo.

V tej študiji so bili ostanki vzorcev z rezultati citološke ocene razdeljeni na tri alikvote za oceno s testom Xpert HPV in primerjalnima metodama 1 in 2. Zaporedje odstranjevanja alikvotov za analizo s testom Xpert HPV in primerjalno metodo 1 je bilo naključno, tako da je bilo približno 50 % prvih alikvotov uporabljenih za analizo s testom Xpert HPV, 50 % prvih

aliquotov pa za primerjalno metodo 1. Tretji alikvot je bil vedno rezerviran za analizo s primerjalno metodo 2. Ne glede na zaporedje alikvot je bila viala z vzorcem pred odstranitvijo vsakega alikvota pomešana, da se zagotovi homogenost vzorca. Analiza s primerjalnimi metodami je bila opravljena v skladu z navodili za CE-IVD, ki so bili postopkovno enaki navodilom za US-IVD; za analizo rezultatov pa so bili uporabljeni mejni parametri v skladu z navodili za US-IVD.

Analiza študijskih podatkov je pokazala znatno ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 1. To ujemanje je neodvisno od starostne kategorije preiskovanke (starost 20–29 let in starost 30–60 let) in citološkega stanja [normalno (NILM, negativno za intraepitelijsko lezijo ali malignost) in slabše od normalnega (slabše od NILM)]. Povzetek ujemanja med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 1 je prikazan v Preglednica 6.

Preglednica 6. Ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 1

Primerjava ujemanja	n	Pozitivno odstotno ujemanje	Negativno odstotno ujemanje	Celokupno odstotno ujemanje	Statistika Kappa
Skupno^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)
Citologija - normalno	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 > normalno	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 Točkovne ocene so, kot je navedeno. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95 % IZ.

Analiza študijskih podatkov je pokazala dobro ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 2. To ujemanje je neodvisno od starostne kategorije preiskovanke (starost 20–29 let in starost 30–60 let) in citološkega stanja [normalno (NILM) in slabše od normalnega (slabše od NILM)]. Povzetek ujemanja med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 2 je prikazan v Preglednica 7.

Preglednica 7. Ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 2

Primerjava ujemanja	n	Pozitivno odstotno ujemanje	Negativno odstotno ujemanje	Celokupno odstotno ujemanje	Statistika Kappa
Skupno^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)
Citologija - normalno	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 > normalno	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 Točkovne ocene so, kot je navedeno. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95 % IZ.

Kot dodatno merilo analitičnega ujemanja je bila v tej študiji ocenjena stopnja pozitivnosti HPV glede na citološki status. V vzorcih podobne velikosti, ocenjenih z vsako metodo, so stopnje pozitivnosti HPV, o katerih poročajo tri metode HPV, podobne in se na splošno ujemajo s stopnjami pozitivnosti HPV, zabeleženimi pri drugih populacijah z nizko razširjenostjo bolezni (npr. študija ALTS). Povzetek stopenj pozitivnosti HPV, izmerjenih z vsako metodo glede na citološki status, je prikazan v Preglednica 8.

Preglednica 8. Pozitivnost HPV glede na metode in citološki status

Kategorija (VB/ZDA)	Test Xpert HPV			Primerjalna metoda 1			Primerjalna metoda 2		
	Skupno	Poz.	% poz.	Skupno	Poz.	% poz.	Skupno	Poz.	% poz.
Normalno/NILM	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Mejno/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Diskarioza nizke stopnje (blaga)/LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Diskarioza visoke stopnje (zmerna)/HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Diskarioza visoke stopnje (huda)/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
Skupno	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Ploščatocelična intraepitelna lezija nizke stopnje.

^b Visokostopenjska ploščatocelična intraepitelijska lezija.

Podmnožica [245/3418 (7,2%)] vzorcev, vključenih v to študijo, je bila pred oceno HPV s testom Xpert HPV in primerjalnimi metodami predhodno obdelana z ledocetno kislino (GAA). Ena lokacija je uporabila spremenjeno različico komercialne metodologije [70/1138 (6,2 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU, medtem ko sta drugi dve lokaciji uporabljali laboratorijsko razvite postopke, ki temeljijo na metodi Espostis [148/1129 (13,1 %) oziroma 22/1151 (1,9 %)].^{11–13} Test Xpert HPV kaže na dobro ujemanje s primerjalnimi metodami, neodvisno od stanja predhodne obdelave z GAA. Glejte Preglednica 9 in Preglednica 10.

Preglednica 9. Ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 1 v vzorcih, predhodno obdelanih z GAA^a

Primerjava ujemanja	n	Pozitivno odstotno ujemanje	Negativno odstotno ujemanje	Celokupno odstotno ujemanje	Statistika Kappa
Predobdelani z 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)
Neobdelani	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 Točkovne ocene so, kot je navedeno. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95-% IZ.

Preglednica 10. Ujemanje med testom Xpert HPV in primerjalno metodo 2 v vzorcih, predhodno obdelanih z GAA^a

Primerjava ujemanja	n	Pozitivno odstotno ujemanje	Negativno odstotno ujemanje	Celokupno odstotno ujemanje	Statistika Kappa
Predobdelani z 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)
Neobdelani	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 Točkovne ocene so, kot je navedeno. Intervali zaupanja so natančni Fisherjev test 95-% IZ.

17 Meja zaznavnosti

Analitična občutljivost ali meja zaznavnosti (LoD) testa Xpert HPV je bila ocenjena z uporabo:

1. HPV pozitivne celične linije: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) in HPV 68 (ME180) v raztopini PreservCyt vsebujejo ozadje iz negativne celične linije HPV (C33A) in
2. DNK plazmidi 14 tarčno usmerjenih visoko tveganih tipov HPV v ozadju človeške ženske genomske DNK.

17.1 HPV pozitivne celične linije

Meja zaznavnosti (LoD, limit of detection) za HPV 16, HPV 18, HPV 45 in HPV 68 je bila ocenjena z izvajanjem ponovitev 20 pri najmanj šestih koncentracijah za vsako od celičnih linij z uporabo enega lota reagenta testa Xpert HPV. Vrednosti LoD so bile ocenjene z analizo Probit. Zatrjevanje LoD so bile potrjene z analizo vsaj 20 ponovitev, razredčenih do predvidenih koncentracij LoD, s pomočjo treh lotov reagenta testa Xpert HPV. Zatrjevana LoD je opredeljena kot koncentracija, pri kateri je 95 % od vsaj 20 ponovitev na lot reagentov pozitivnih (Preglednica 11).

17.2 Plazmidi DNK HPV

Meja zaznavnosti (LoD) za 14 visoko tveganih DNA HPV plazmidov je bila potrjena z najmanj 60 ponovitvami pri dveh operaterjih in treh serijah reagentov. Testi so potekali ob različnih dneh. Raven (v kopijah na reakcijo PCR), pri kateri je skupna resnična pozitivna stopnja statistično večja od 95 %, združena za tri serije reagentov, je bila določena za vsakega od plazmidov DNA HPV (Preglednica 12).

Preglednica 11. Meja zaznavnosti: HPV pozitivne celične linije

Tip HPV	Ocenjen LoD s Probit (celic/ml)	95-% IZ	99,9-% IZ	Potrd. Raven (celic/ml)	Lot reagenta	Poz od 20 pon.	Ct povp. (Tarča)	Ct Stdev (Tarča)	Skupaj Ct povp. (Tarča)	Celokupna Ct Stdev (Tarča)	% poz	Skupaj % poz
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Serijska 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Serijska 2	19	35,0	1,4			95	
					Serijska 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Serijska 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Serijska 2	19	35,3	0,9			95	
					Serijska 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Serijska 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Serijska 2	20	37,0	1,2			100	
					Serijska 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Serijska 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Serijska 2	19	35,9	0,7			95	
					Serijska 3	20	36,2	0,5			100	

Preglednica 12. Meja zaznavnosti: Plazmidi DNK HPV

Tarča	Testirane ravni kopij	Število vzorcev	FN	% poz	Spodnji 1-stranski 95-% IZ	Ct veliko povp.	Ct Stdev
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Ponovljivost in točnost testa

Točnost in ponovljivost testa Xpert HPV sta bili ocenjeni v 12-dnevni multicentrični študiji, v kateri sta dva operaterja na vsaki od treh lokacij dvakrat na dan slepo testirala 16-članski nabor za natančnost. Ta nabor sestavljajo izmišljeni vzorci (gojene celice, ki vsebujejo različne vrste HPV z ozadjem gojenih celic, ki ne vsebujejo HPV) in združeni klinični vzorci v raztopini PreservCyt. Vsako mesto je uporabljalo drugačno konfiguracijo sistema GeneXpert System (eno mesto je uporabljalo samo GX IV, eno mesto GX XVI in eno mesto Infinity 80). Za vsako štiridnevno obdobje testiranja so uporabili tri serije testa HPV. Na koncu študije je bil vsak član nabora za točnost ocenjen 144-krat. Podatki so povzeti po testnem kanalu, predstavljenem kot 16 za kanal HPV 16, 18/45 za kanal HPV 18 in HPV 45, 31 za kanal HPV 31 in druge vrste, 51 za kanal HPV 51 in HPV 59 in 39 za kanal HPV 39 in druge vrste. Glejte Preglednica 13 in Preglednica 14.

Preglednica 13. Točnost in ponovljivost testa Xpert HPV: Opis nabora in pozitivno ujemanje ^{a, b}

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujemanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Izmišljen vzorec (HPV 16 visoko negativen)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 16 nizko pozitiven)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 16 zmerno pozitiven)	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)

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujemanje
		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)
Izmišljeni vzorci (HPV 18 visoko negativen)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 18 nizko pozitiven)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 18 zmerno pozitiven)	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)

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujetanje
		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)
Izmišljen vzorec (HPV 68 visoko negativen)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 68 nizko pozitiven)	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)
Izmišljen vzorec (HPV 68 zmerno pozitiven)	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)

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujemanje
		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)
Izmišljen vzorec (HPV 16/45/68 nizko pozitiven)	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)
Umetni vzorec (negativen)	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)
Združen klinični vzorec (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)

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujetanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Združen klinični vzorec (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)
Združen klinični vzorec (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)
Združen klinični vzorec (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)
Združen klinični vzorec (negativen)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa	Center 1		Center 2		Center 3		Skupno ujemanje
		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 Ujemanje za negativne in visoko negativne vzorce je prikazano kot % negativnih; nizko in zmerno pozitivno ujemanje vzorca je prikazano kot % pozitivnih.

^b Študija je vključevala skupaj 34 nedoločenih: HPV 16 visoko neg(2); HPV 16 nizko poz(2); HPV 18 zmer poz(3); HPV 18 visoko neg(3); HPV 18 zmer poz(3); HPV 68 visoko neg(5); HPV 68 nizko poz(3); HPV 68 zmer poz(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negativen(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negativen(2).

Preglednica 14. Ponovljivost testa Xpert HPV: Variabilnost Ct za člane panela^a

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	n ^b	Povprečni Ct	Med Strani		Med Operaterji		Med Loti		Med dnevom		Znotraj Test		Skupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Izmišljen vzorec (HPV 16 visoko negativen)	16 (16)	12	38,4	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo
Izmišljen vzorec (HPV 16 nizko pozitiven)	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
Izmišljen vzorec (HPV 16 zmerno pozitiven)	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
Izmišljen vzorec (HPV 18 visoko negativen)	18/45 (18)	22	39,2	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo
Izmišljen vzorec (HPV 18 nizko pozitiven)	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
Izmišljen vzorec (HPV 18 zmerno pozitiven)	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
Izmišljen vzorec (HPV 68 visoko negativen)	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
Izmišljen vzorec (HPV 68 nizko pozitiven)	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
Izmišljen vzorec (HPV 68 zmerno pozitiven)	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

Vzorec (Tarčna in relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	n ^b	Povprečni Ct	Med Strani		Med Operaterji		Med Loti		Med dnevom		Znotraj Test		Skupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Izmišljen vzorec (HPV 16/45/68 nizko pozitiven)	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
Umetni vzorec (negativen)	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
Združen klinični vzorec (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo
	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
Združen klinični vzorec (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
Združen klinični vzorec (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo
	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	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo
Združen klinični vzorec (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
Združen klinični vzorec (negativen)	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 kaže na nezadostne neprekinjene podatke za izvedbo analize ANOVA.

^b Rezultati z vrednostjo Ct, različno od nič, od 144.

19 Analitična specifičnost

S testom Xpert HPV so testirali nabor 47 organizmov, vključno z bakterijami, glivicami in virusi, ki jih pogosto najdemo v ženskih urogenitalnih traktih, ter 12 tesno povezanih tipov virusa humanega papiloma. Vsi organizmi so bili dodani v HPV negativne celice (C33A) v raztopini PreservCyt in v HPV negativne celice, dodane HPV 16 pozitivnim celicam (SiHa) pri trikratni meji zaznavnosti. Organizmi in preskusne koncentracije so navedeni v Preglednica 15. Analitska specifičnost je bila 100 % in noben organizem ni motil zaznavnosti HPV 16.

Preglednica 15. Nabor analitične specifičnosti

Organizem	Testna koncentracija	Organizem	Testna koncentracija
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ celic/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ celic/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Virus Epstein Barr (EBV)	1 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Virus hepatitisa B (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ celic/ml	Virus hepatitisa C (HCV)	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Virus humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopij/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Virus herpes simpleks 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Virus herpes simpleks 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Humani papilloma virus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ celic/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ celic/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ celic/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopij/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a elementarnih teles.

20 Moteče snovi

Potencialno moteče endogene in eksogene snovi, ki so lahko prisotne v vzorcih materničnega vratu, so bile ocenjene glede na delovanje testa Xpert HPV. Snovi so bile individualno razredčene v HPV negativne celice z dodatkom HPV 16 pozitivnih celic (SiHa) pri trikratni meji zaznavnosti. Snovi in preskusne koncentracije so navedeni v Preglednica 16. V testnem vzorcu so opazili motnje pri polni krvi (0,25 % v/v), pri danih testnih koncentracijah pa pri nobeni od drugih endogenih snovi. Pri danih preskusnih koncentracijah niso opazili motenj pri nobeni eksogeni snovi, razen pri kremi proti srbenju Vagisil (0,25 % m/v) in vlažilnem gelu Vagi Gard (0,5 % m/v). Goste kreme lahko povzročijo prekinitev tlaka pri koncentracijah nad 0,25 % m/v v preskusnem vzorcu.

Preglednica 16. Morebitne moteče snovi

Snov	Koncentracija
Polna kri	0,25 % v/v
Slina	0,15% v/v
Levkociti (PBMC)	1 x 10 ⁵ celic/ml
Krema proti srbenju Vagisil	0,25 % m/v
Vaginalna krema Clotrimazole	0,25 % m/v
Krema proti hemoroidom Preparation H	0,25 % m/v
Miconazole 3	0,25 % m/v
Monistat 1	0,25 % m/v
Krema proti herpesu Zovirax	0,25 % m/v
Vlažilec Vagisil	10 % m/v
Vlažilni gel Vagi-Gard	0,5 % m/v
Lubrikant KY Jelly Personal	10 % m/v
Prha Yeast Gard	10% v/v
Vaginalna kontraceptivna pena Delfen	10 % m/v
Medicinska prha s povidonom in jodom VH Essentials	10% v/v
Osvežilne svečke Norforms Feminine	10 % m/v

21 Navzkrižno onesnaženje

Opravljen je bil študija, ki je pokazala, da samostojni vložki GeneXpert za enkratno uporabo preprečujejo navzkrižno kontaminacijo negativnih vzorcev, ki v istem modulu GeneXpert sledijo zelo visoko pozitivnim vzorcem. Študija je bila sestavljena iz negativnega vzorca, obdelanega v istem modulu GeneXpert takoj po zelo visokem pozitivnem vzorcu HPV 16 (dovolj visok, da je presegel 95 % rezultatov, pridobljenih na vzorcih obolelih bolnikov v populaciji predvidene uporabe). Ta shema testiranja je bila 20 krat ponovljena na dveh modulih GeneXpert za skupno 42 izvedb, kar je dalo rezultat 20 pozitivnih in 22 negativnih vzorcev za vsak tip virusa. Vseh 20 visoko pozitivnih vzorcev je bilo pravilno poročanih kot HPV 16 pozitivnih in vseh 22 negativnih vzorcev pa pravilno kot HPV negativnih.

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. Priklicano 4. januarja 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. (Glejte zadnjo izdajo.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Glejte zadnjo izdajo.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. UREDBA (ES) št. 1272/2008 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 16. decembra 2008 o razvrščanju označevanja in pakiranju snovi in mešanic, ki spreminja in razveljavlja Seznam previdnostnih stavkov, direktivi 67/548/EGS in 1999/45/ES (ki spreminja uredbo (ES)).
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. V *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; 3. izdaja: 1.

23 Lokacija sedeža družbe Cepheid

Sedež družbe

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

24 Tehnična pomoč

Preden stopite v stik z oddelkom za tehnično podporo Cepheid, zberite naslednje informacije:

- Ime izdelka
- Številka lota
- Serijska številka instrumenta
- Sporočila o napakah (če so se prikazala)
- Različica programske opreme in, če je primerno, številko značke računalniškega servisa

Tehnična podpora v Združenih državah

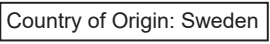
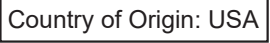
Telefon: + 1 888 838 3222 E-pošta: techsupport@cepheid.com

Tehnična podpora v Franciji

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

Informacije za stik z vsemi oddelki za tehnično podporo Cepheid so na voljo na naši spletni strani: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Preglednica simbolov

Simbol	Pomen
	Kataloška številka
	<i>In vitro</i> diagnostični medicinski pripomoček
	Ne uporabiti ponovno
	Koda serije
	Glejte navodila za uporabo
	Svarilo
	Proizvajalec
	Država izdelave
	Dovolj snovi za n testov
	Kontrola
	Rok uporabe
	Oznaka CE – skladnost z evropskimi predpisi
	Omejitev temperature
	Biološka tveganja
	Pozor
	Pooblaščen predstavnik v Švici
	Uvoznik
	Država izvora: Švedska
	Država izvora: Združene države Amerike



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 Zgodovina revizij

Razdelek	Opis spremembe
Povzetek in razlaga	Odstranjena vsebina, specifična za UKCA.
Priloženi materiali	Pojasnjeno je bilo živalsko poreklo beljakovinskega stabilizatorja, ki se uporablja v izdelku.
Test/reagent	Odstranjena vsebina, specifična za UKCA.
Kemične nevarnosti	Odstranjena vsebina, specifična za UKCA.
Kontrola kakovosti	Popravljen tipkarska napaka.
Tolmačenje rezultatov	Popravljen opomba za tabelo 1, da se nanaša na analize.
Klinična učinkovitost	Odstranjena vsebina, značilna za UKCA, v besedilu za tabelo 5. Posodobljene tabele 6, 7, 8, 9 in 10, da se uskladijo s spremenjenim poročilom o klinični študiji R082B.
Analitična specifičnost	Popravljen oblikovanje v tabeli 15.
Lokacija sedeža družbe Cepheid	Naslov evropskega sedeža je bil odstranjen.
Tehnična pomoč	Odstranjena vsebina, specifična za UKCA.
Tabela simbolov	Dodana sta bila simbola za državo porekla: Švedska in Združene države Amerike. Posodobljeni simboli v skladu z EN ISO 15223-1:2021.