

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Упатство за употреба

IVD CE

Заштитен знак, патенти и изјави за авторски права

Trademark, Patents and Copyright Statements

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.

© 2014-2023 Cepheid.

See Section 27 Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], логото на Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] се заштитни знаци на Cepheid, регистрирани во САД и други земји.

Сите други заштитни знаци се сопственост на нивните соодветни сопственици.

КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД МУ ПРЕНЕСУВА НА КУПУВАЧОТ НЕПРЕНОСЛИВО ПРАВО ДА ГО КОРИСТИ ВО СОГЛАСНОСТ СО ОВА УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА. НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА НЕ СЕ ПРЕНЕСУВААТ ИЗРЕЧНО, СО ПОДРАЗБИРАЊЕ ИЛИ СО СПРЕЧУВАЊЕ НА ТВРДЕЊАТА. ДОПОЛНИТЕЛНО, НЕ СЕ ДОДЕЛУВААТ НИКАКВИ ПРАВА НА ПРЕПРОДАЖБА СО КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД.

© 2014-2023 Cepheid.

Погледнете во 27Историја на ревизиите за опис на промените.

Хpert® HPV

Само за користење во *ин витро* дијагностика.

1 Заштитено име

Хpert® HPV

2 Вообичаено име

Тест Хpert HPV

3 Предвидена употреба

Тестот Хpert HPV е квалитативен *ин витро* тест за откривање на регијата Е6/Е7 на геномот на вирусната ДНК од високоризичен хуман папиломавирус (HPV) кај примероци од пациенти. Тестот врши сложено засилување на целната ДНК со полимераза верижна реакција (PCR) во вистинско време на 14 високоризични типови на HPV во една анализа. Хpert HPV посебно ги идентификува типовите HPV 16 и HPV 18/45 во два одделни канали за откривање и дава 11 други високоризични типови (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) во групиран резултат. Примероците се ограничени на клетките на грлото на матката земени во раствор PreservCyt® (Hologic Corp.). Примероците од грлото на матката земени во раствор PreservCyt кои се претходно третирани со глацијална оцетна киселина (GAA) за лиза на прекумерните црвени крвни клетки за цитолошки преглед се потврдени и за употреба со тестот Хpert HPV.

Индикации за тестот Хpert HPV:

- Тестот Хpert HPV може да се користи со Пап-примерок за проценка на присуството или отсуството на високоризични типови на HPV. Овие информации, заедно со процената на лекарот на медицинската историја на пациентот, другите фактори на ризик и професионалните упатства, може да се користат за насочување на управувањето со пациентите.
- Тестот Хpert HPV може да се користи со Пап-примерок за проценка на присуството или отсуството на генотиповите 16 и 18/45 на HPV. Овие информации, заедно со процената на лекарот на медицинската историја на пациентот, другите фактори на ризик и професионалните упатства, може да се користат за насочување на управувањето со пациентите.

4 Резиме и објаснување

Постојаното инфицирање со високоризичен HPV е главната причина за карцином на грлото на матката и е прекурзор за цервикална интраепителијална неоплазија (CIN). Присуството на HPV е наведено во повеќе од 99 % од карциномите на грлото на матката широм светот.¹ HPV е мал, необвиткан вирус со ДНК со двојна низа, со геном на приближно 8.000 нуклеотиди. Има повеќе од 150 различни типови на HPV и приближно 40 типови на HPV што може да ја инфицираат човечката аногенитална слузница.² Меѓутоа, само подгрупа од приближно 14 од овие типови се смета за високоризична за развој на карцином на грлото на матката и неговите прекурзорски лезии. Неодамнешните наоди најавуваат дека тестовите и протоколите за скрининг на високоризичен HPV засновани на ДНК кои се специфични за типот треба да се фокусираат на типовите на HPV 16, 18 и 45.³ На глобална основа, типовите на HPV 16, 18 и 45 се најдени во 75 % од сите сквамозни карциноми и утврдено е дека се поврзани со приближно 80 % од сите инвазивни карциноми на грлото на матката.^{4,5}

Забелешка Во оваа публикација, „HPV“ или „HR HPV“ значи „високоризичен HPV“, освен ако не е поинаку наведено.

5 Принцип на процедурата

Тестот Xpert HPV е автоматски тест за квалитативно откривање и диференцијација на ДНК на HPV. Тестот се спроведува на систем на инструменти Cepheid GeneXpert.

Системите на инструменти GeneXpert ги автоматизираат и интегрираат обработката на примероците, лизата на клетките, прочистувањето, засилувањето на нуклеинската киселина и откривањето на целните секвенци кај клинички примероци со користење RT-PCR во реално време. Системот се состои од инструмент, персонален компјутер и вчитан софтвер за извршување на тестовите и преглед на резултатите. За системот треба да се користат патрони за еднократна употреба GeneXpert кои имаат реагенси за PCR, го содржат примерокот и ја вршат обработката на PCR. Бидејќи патроните се затворени, вкрстената контаминација меѓу примероците е сведена на минимум. За целосен опис на системите, видете го соодветното Упатство за употреба на системот *GeneXpert Dx* или Упатство за употреба на системот *GeneXpert Infinity*.

Тестот Xpert HPV вклучува реагенси за откривање високоризичен HPV. Тестот Xpert HPV е направен за употреба со примероци од грлото на матката земени во раствор PreservCyt или со уред налик на четка или со комбинација на ендоцервикална четка/шпатула. Може да се користат и примероци од грлото на матката претходно третирани со одредени методи со глацијална оцетна киселина (GAA). Примероците од грлото на матката земени во раствор PreservCyt се потврдени за користење со тестот Xpert HPV. Следете ги упатствата на производителот за земање примероци од грлото на матката.

Во патронот се вклучени и контрола на соодветноста на примерокот (SAC) и контрола за проверка на сондата (PCC). Реагенсите за SAC го откриваат присуството на единечна копија на човечки ген и следат дали примерокот содржи соодветни броеви на човечки клетки за извршување квалитативна процена на статусот на HPV. PCC ја потврдува рехидратацијата на реагенсите, полнењето на епруветата за PCR во патронот, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата.

Каналите содржат прајмери и сонди за откривање посебни генотипови или групирани резултати како што следи: „SAC; примарен“ за контролата на соодветноста на примерокот, „HPV 16; примарен“ за HPV 16, „HPV 18_45; примарен“ за групираниот резултат за HPV 18/45, „P3; примарен“ за групираниот резултат за кои било типови на HPV 31, 33, 35 52 или 58, „P4; примарен“ за групираниот резултат на кои било од типовите на HPV 51 или 59 и „P5; примарен“ за групираниот резултат за кои било типови на HPV 39, 56, 66 или 68. За пример за легендата на анализата, погледнете ја Слика 5.

6 Реагенси и инструменти

6.1 Испорачан материјал

Комплетот Xpert HPV (GXHPV-CE-10) содржи доволно реагенси за обработка на 10 примероци за контрола на квалитетот и/или примероци.

Комплетот го содржи следното:

Патрони Xpert HPV со интегрирани епрувети за реакција	10
<ul style="list-style-type: none"> Зрна 1 и 2 (лиофилизирани) Пуферски реагенс 	1 од секој по патрон 2,0 ml по патрон
Пипети за пренос (1 ml)	10
CD	1
<ul style="list-style-type: none"> Датотеки за дефинирање на анализата (ADF) Упатство за увезување на ADF во софтверот GeneXpert Упатство за употреба (прилог во пакувањето) 	

Забелешка

Безбедносните листови (SDS) се достапни на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com во картичката **ПОДДРШКА (SUPPORT)**.

Забелешка

Говедскиот серум албумин (BSA) во зрната во рамките на овој производ е произведен и изработен исклучително од говедска плазма со потекло од Соединетите Американски Држави. Животните не беа хранети со преживарски протеин или друг животински протеин; животните поминаа претсмртно и посмртно тестирање. Во текот на обработката, немаше мешање на материјалот со други животински материјали.

6.2 Чување и постапување

- Чувајте ги патроните Хpert HPV и реагенсите на 2–28 °C.
- Не отворајте патрон сè додека не сте подготвени да тестирате. Употребете ги патроните во рок од 30 минути од отворањето на капакот на патронот.
- Не користете ги реагенсите или патроните на кои им поминал рокот на траење.
- Не употребувајте патрон што протекол.

6.3 Потребни материјали кои не се испорачани

- Примерок од грлото на матката земен во раствор PreservCyt или со уред налик на четка или со комбинација на ендоцервикална четка/шпатула.
- Систем GeneХpert Dx или систем GeneХpert Infinity (каталожкиот број се разликува во зависност од конфигурацијата): Инструмент GeneХpert, компјутер, скенер на баркод, упатство за употреба.
 - Систем GeneХpert Dx: Верзија на софтверот 4.3 или понова.
 - GeneХpert Infinity-80 и Infinity-48: Верзија 6.1 на софтверот Хpertise или понова.
- Соодветно упатство за употреба на системот инструменти GeneХpert
- Печатач (ако е потребен печатач, стапете во контакт со одделот за техничка поддршка на Serheid за да се договорите за набавка на препорачан печатач.)

7 Предупредувања и мерки за претпазливост**7.1 Општо**

- Само за користење во *ин vitro* дијагностика.
- Во клиничките примероци може да се присутни патогени микроорганизми, вклучувајќи вируси на хепатитис и вирус на хумана имунодефициенција (HIV). Третирајте ги сите биолошки примероци, вклучувајќи ги и употребените патрони, како способни за пренесување заразни агенси. Бидејќи честопати не може да се знае кој може да биде заразен, сите биолошки примероци треба да се третираат со стандардни мерки за претпазливост. Упатства за постапување со примероците се достапни во Центарот за контрола и спречување на болестите на САД и Институтот за клинички и лабораториски стандарди.^{6,7}
- Следете ги безбедносните процедури на вашата институција за работењето со хемикалии и постапувањето со биолошки примероци.
- Биолошките примероци, уредите за пренос и употребените патрони треба да се сметаат како способни за пренесување заразни агенси за кои се потребни стандардни мерки за претпазливост. Следете ги процедурите за еколошки отпад на вашата институција за правилно фрлање на употребените патрони и неупотребените реагенси. Овие материјали може да покажат карактеристики на хемиски опасен отпад за којшто се потребни специфични државни или регионални процедури за фрлање. Ако државните или регионалните прописи не даваат јасни насоки за правилно фрлање, биолошките примероци и употребените патрони треба да се фрлат според упатствата на СЗО [Светска здравствена организација] за постапување и фрлање медицински отпад.
- Се препорачува спроведување добри лабораториски практики и промена на ракавиците меѓу ракувањето со примероците на пациентите за да се избегне контаминација на примероците.

7.2 Земање, транспорт и чување на примероците**• Земање на примероците**

Примероците од грлото на матката земени во раствор PreservCyt се потврдени за користење со тестот Хpert HPV. Следете ги упатствата на производителот за земање примероци од грлото на матката.

• Транспорт на примероците

Примероците од грлото на матката земени во раствор PreservCyt може да се транспортираат на 2 – 30 °C. Транспортот на примероците од HPV мора да е усогласен со државните, сојузните, регионалните и локалните прописи за транспорт на етиолошки агенци.⁸

- **Чување на примероците**

Примероците од грлото на матката земени во раствор PreservCyt може да се чуваат на 2 – 30 °C најмногу шест месеци по датумот на земањето.

7.3 Анализа/реагенс

- Не заменувајте ги реагенсите за тестот Хpert HPV со други реагенци.
- Не отворајте го капакот на патронот за тестирање Хpert HPV сè додека не сте подготвени да додадете примерок во текот на тестирањето.
- Не употребувајте патрон што паднал по неговото вадење од пакувањето.
- Не тресете го патронот. Тресењето или испуштањето на патронот по отворањето на патронот може да даде неважечки резултати.
- Не ставајте ја етикетата со идентификацискиот код на примерокот на капакот на патронот или на етикетата со баркод.
- Не употребувајте патрон што има оштетена епрувета за реакција.
- Секој патрон за еднакратна употреба Хpert HPV се користи за обработка на еден тест. Не употребувајте ги обработените патрони повторно.
- Не употребувајте патрон што се превртел по додавањето на примерокот.
- Носете чисти лабораториски мантили и ракавици. Менувајте ги ракавиците меѓу обработката на секој примерок.
- Во случај на контаминација на работниот простор или опрема со примероци или контроли, темелно исчистете го контаминираниот простор со раствор со концентрација 1:10 на хлорна варикина за домаќинство и потоа со 70 % етанол или 70 % раствор на изопропанол. Избришете ги работните површини целосно пред да продолжите.

8 Хемиски опасности^{9,10}

Состојките не се сметаат за опасни според директивите за класификација и означување на супстанции или мешавини или Глобално хармонизираниот систем за класификација и означување на супстанции или мешавини.

9 Процедура

Пред започнување на овие постапки, уверете се дали инструментот GeneХpert работи со верзија 4.3 или повисока на софтверот GeneХpert Dx или со верзија 6.1 или повисока на софтверот Хpertise.

Важно Започнете го тестот во рок од 30 минути од отворањето на капакот на патронот.

9.1 Подготовка на патронот

За да го додадете примерокот во патронот Хpert HPV:

1. Земете ги следните работи:
 - Патрон Хpert HPV.
 - Пипета за пренос (испорачана). Линијата на пипетата означува 1 ml волумен на полнењето.
 - Соодветно земен и означен примерок за тестирање.
2. Проверете дали патронот за тестирање има оштетување. Ако е оштетен, не користете го.
3. Отворете го капакот на патронот.
4. Измешајте го примерокот со нежно превртување на вијалата за примерокот 8 до 10 пати или со кратко центрифугирање со центрифуга на половина брзина континуирано 5 секунди.
5. Одвиткајте ја пипетата за пренос.

- Отворете го капакот на вијалата за примерокот, притиснете ја главичката на пипетата за пренос, вметнете ја пипетата во вијалата и отпуштете ја главичката за да ја наполните пипетата за пренос до линијата од 1 ml. Видете Слика 1. Погрижете се пипетата да е наполнета и да нема воздушни меурчиња.

Важно Избегнувајте прекумерно додавање слузница во патронот.

Слика 1. Пипета за пренос и ознака за наполнетост



- Испразнете ја содржината на пипетата во комората за примероци на патронот. Видете Слика 2.



Слика 2. Слика 2. Патрон Хpert HPV (поглед одозгора)

- Затворете го капакот на патронот.

9.2 Почнување на тестот

Важно

Пред да го започнете тестот, уверете се дека датотеките за дефинирање на анализата (ADF) Хpert HPV се увезени во софтверот. Во овој дел се наведени основните чекори за извршување на тестот. За детални упатства, видете го Упатството за употреба на системот GeneХpert Dx или Упатството за употреба на системот GeneХpert Infinity.

Забелешка

Чекорите што ги следите може да се разликуваат ако администраторот на системот го променил стандардниот работен процес на системот.

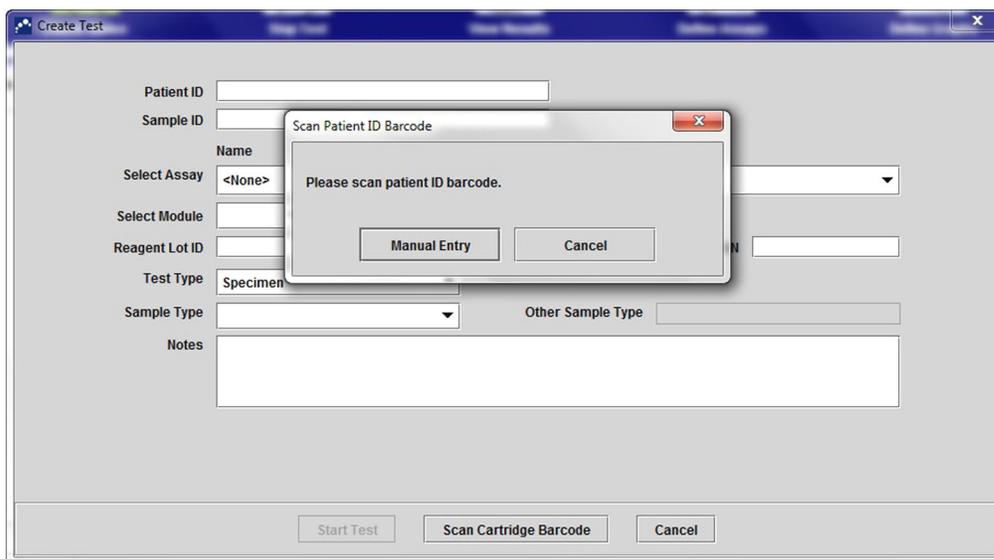
Во овој дел се наведени стандардните чекори за работа со системот на GeneХpert. За детални упатства, видете го Упатството за употреба на системот GeneХpert Dx или Упатството за употреба на системот GeneХpert Infinity, во зависност од моделот на инструментот што се користи.

1. Вклучете го системот на инструменти GeneХpert:

- Ако го користите инструментот GeneХpert Dx, прво вклучете го инструментот, а потоа вклучете го компјутерот. Софтверот GeneХpert ќе се активира автоматски или можеби ќе треба да кликнете двапати на иконата за кратенка на софтверот GeneХpert Dx на работната површина на Windows®.

или

- Ако го користите инструментот GeneХpert Infinity, вклучете го инструментот. Софтверот GeneХpert ќе се активира автоматски или можеби ќе треба да кликнете двапати на иконата за кратенка на софтверот Хpertise на работната површина на Windows.
2. Најавете се на софтверот на системот на инструменти GeneХpert со користење на вашето корисничко име и лозинка.
 3. Во прозорецот на системот GeneХpert, кликнете на **Создај тест (Create Test)** (GeneХpert Dx) или кликнете на **Нарачки (Orders)** и **Нарачај тест (Order Test)** (Infinity). Се појавува прозорецот Создај тест (Create Test). Видете Слика 3.



Слика 3. Прозорец „Создај тест“ на GeneХpert Dx

4. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) (незадолжително). Ако го внесувате Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) е поврзан со резултатите од тестот и е прикажан во прозорецот Преглед на резултатите (View Results).
5. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID) е поврзан со резултатите од тестот и е прикажан во прозорецот Преглед на резултатите (View Results) и во сите извештаи. Се појавува полето за дијалог Скенирај патрон (Scan Cartridge).
6. Скенирајте го баркодот на патронот Хpert HPV. Се појавува прозорецот Создај тест (Create Test). Со користење на информациите од баркодот, софтверот автоматски ги исполнува полињата за следните ставки: Избери анализа

(Select Assay), Идентификациски код на серијата реагенси (Reagent Lot ID), Сериски број на патронот (Cartridge SN) и Рок на траење (Expiration Date).

Забелешка

Ако баркодот на патронот за тестирање Xpert HPV не се скенира, повторете го тестот со нов патрон следејќи ја процедурата во Дел 14. Процедура за повторно тестирање.

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

Слика 4. Прозорец „Создај тест“ со паѓачко мени „Избери анализа“ на GeneXpert Dx

7. Од паѓачкото мени **Избери анализа (Select Assay)** (погледнете Слика 4), изберете ја соодветната датотека за дефинирање на анализата (ADF) за нарачаниот тест HPV.

Тестот Xpert HPV може да се конфигурира на стандардни вредности за која било од трите датотеки за дефинирање на анализата со одлука на лабораторијата. Барањата на лекарите за рефлексно генотипирање на HPV 16 или HPV 18/45 може да се нарачаат со посебниот тест за генотип на HPV, или таму кадешто е наведено, да се извршат како дел од целосен тест за висок ризик и генотип.

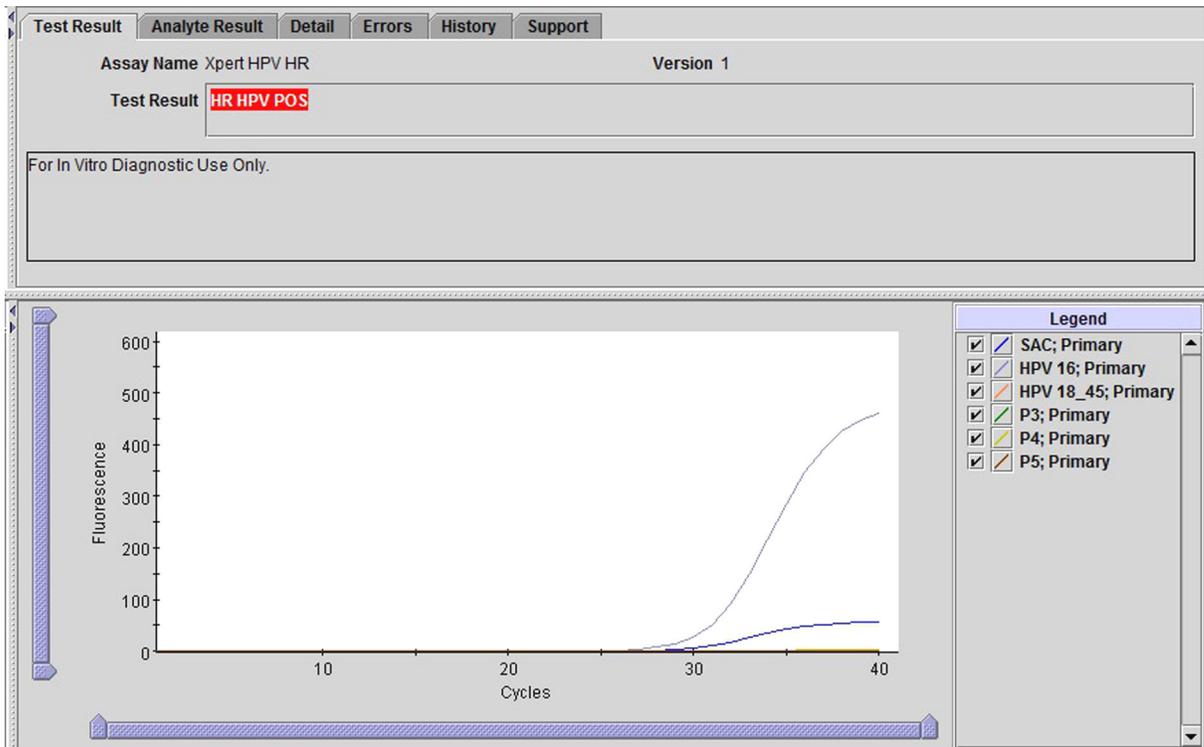
- Само тест за високоризичен HPV: Изборот на **Xpert HPV HR** дава позитивен или негативен вкупен резултат за присуството на кои било од 14-те високоризични типови на HPV што се откриени. Прикажан е пример на Слика 5.
- Тест за генотипирање на HPV 16, 18/45: Изборот на **Xpert HPV 16_18-45** дава позитивен или негативен резултат за:
 - HPV 16 и за
 - и за генотипот на HPV 18 или HPV 45.

Посебните резултати за сите други типови на HPV ниту се земаат ниту се прикажуваат. Прикажан е пример на Слика 6.

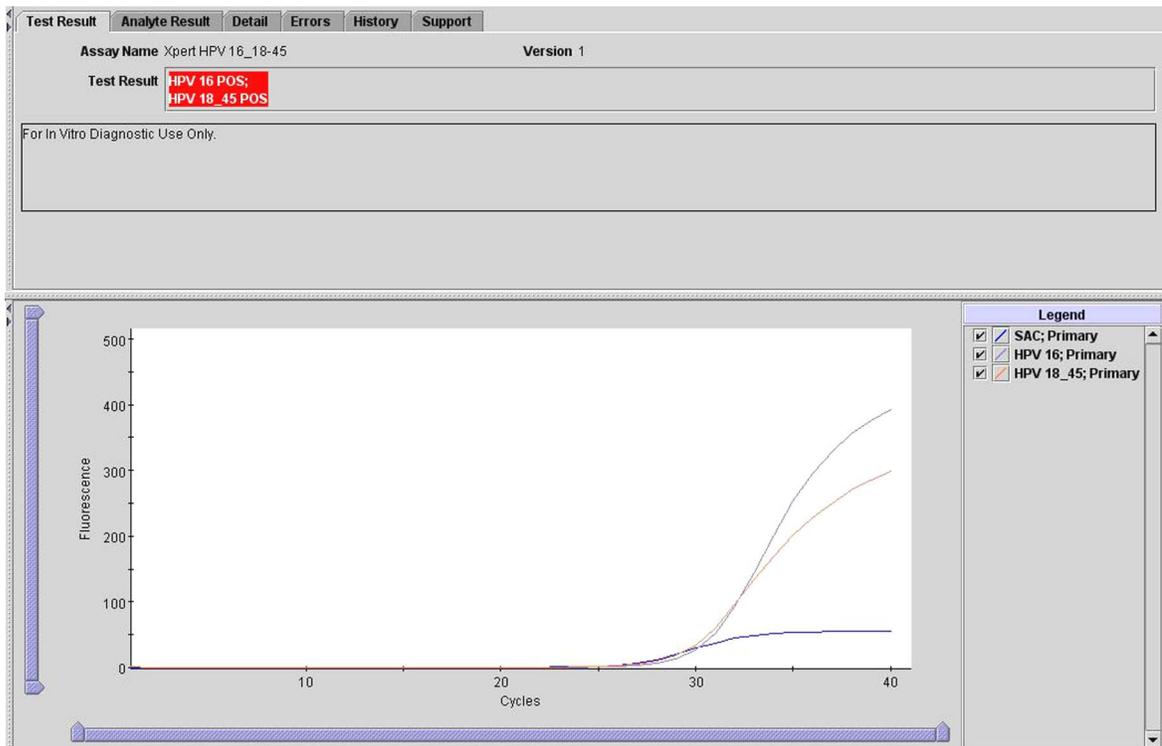
- Комбиниран тест за високоризичен HPV и генотип на HPV: Изборот на **Xpert HPV HR_16_18-45** дава позитивен или негативен резултат за HPV 16, за HPV 18/45 и за присуството на кои било од преостанатите 11 други високоризични типови како „Друг HR HPV“. Прикажан е пример на Слика 7.

Забелешка

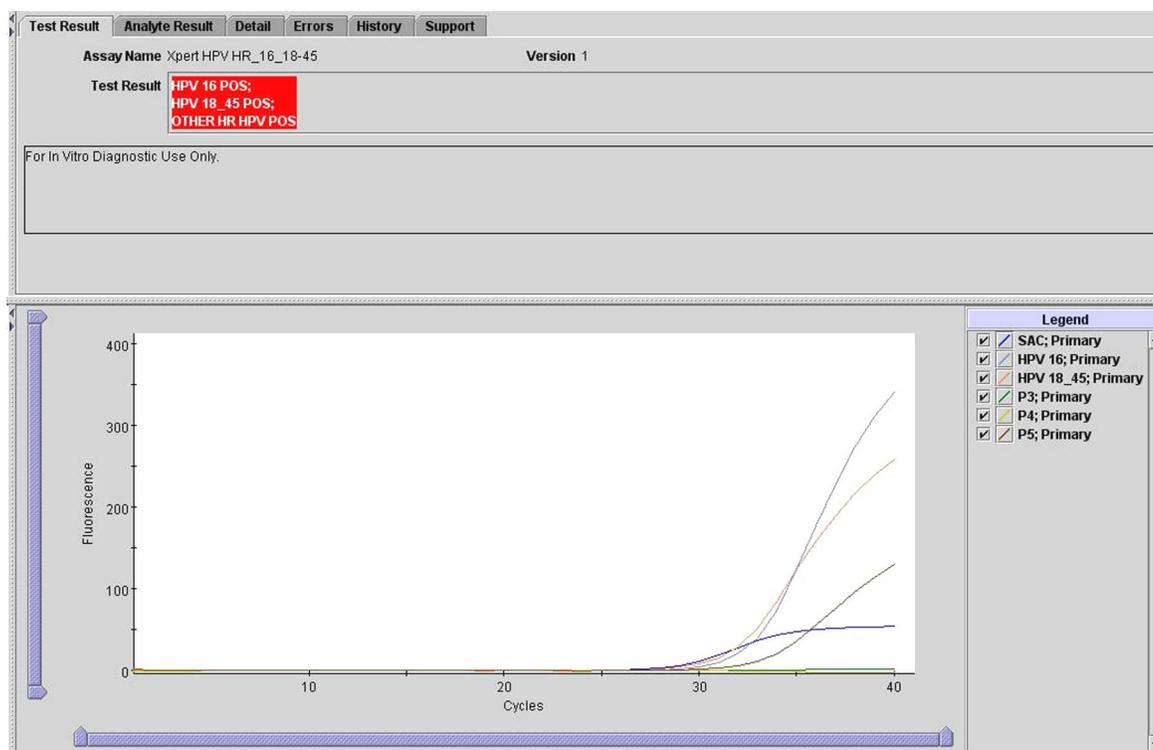
Откако ќе започне тестот, ќе се земе само резултатот од тестот за избраниот тест во овој чекор. Податоците што не се земени не може да се надоместат.



Слика 5. Позитивен на HPV HR



Слика 6. Позитивен на HPV 16_18-45



Слика 7. Позитивен на HPV HR_16_18-45

8. Кликнете **Започни тест (Start Test)** (GeneXpert Dx) или **Поднеси (Submit)** (Infinity). Внесете ја вашата лозинка, ако се бара.
9. За системот GeneXpert Infinity, ставете го патронот на подвижната лента. Патронот ќе се вчита автоматски, тестот ќе се изврши, а искористениот патрон ќе биде ставен во садот за отпад.

или

За инструментот GeneXpert Dx:

- a. Отворете ја вратата на модулот на инструментот со зелената светилка што трепка и вчитајте го патронот.
- b. Затворете ја вратата. Тестот започнува и зелената светилка престанува да трепка. Кога ќе заврши тестот, светилката се исклучува.
- c. Почекајте системот да ја отклучи бравата на вратата пред да ја отворите вратата на модулот и да го извадите патронот.
- d. Искористените патрони треба да се фрлат во соодветните садови за отпадни примероци според стандардните практики на вашата институција.

Забелешка Времето до резултатот е приближно 60 минути.

10 Преглед и печатење на резултатите

За детални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, видете во *Упатството за употреба на системот GeneXpert Dx* или *Упатството за употреба на системот GeneXpert Infinity*.

11 Контрола на квалитет

Секој тест вклучува контрола за проверка на сондата (PCC) и контрола на соодветност на примерокот (SAC).

- **Контрола за проверка на сондата (PCC):** Пред почетокот на реакцијата PCR, инструментот GeneXpert го мери флуоресцентниот сигнал од сондите за да ја следи рехидратацијата на зрната, полнењето на епруветата

за реакција, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата. РРС е успешна ако ги исполнува потврдените критериуми за прифатливост.

- **Контрола на соодветност на примерокот (SAC):** Реагенсите за SAC го откриваат присуството на единечна копија на човечки ген присутна во една копија по клетка и следат дали примерокот содржи човечка ДНК.
- **Надворешни контроли:** Надворешните контроли може да се користат во согласност со барањата на локалните, државните и сојузните организации за акредитација, доколку е применливо.

12 Интерпретирање на резултатите

Резултатите се интерпретираат од системот на инструменти GeneХpert од измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за пресметка и ќе бидат прикажани во картичката Резултат од тестот (Test Result) во прозорецот Преглед на резултатите (View Results). Тестот Хpert HPV дава резултати од тесирањето за цели на HPV, според резултатите и интерпретациите прикажани во Табела 1.

Забелешка Откако ќе започне тестот, ќе се земат само резултатите од тестот за избраниот тест.

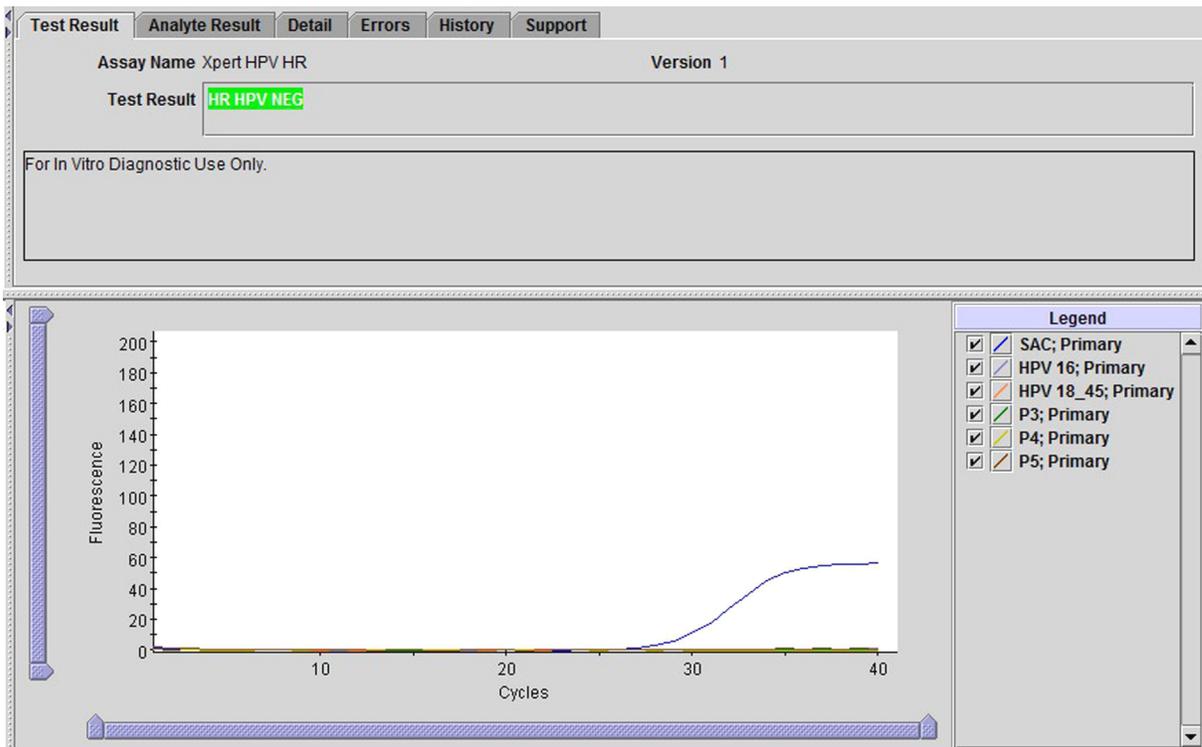
Табела 1. Резултати и интерпретација на Хpert HPV

Резултат	Интерпретација
<p>ПОЗИТИВНА НА HR HPV (HR HPV POS)</p> <p>Видете Слика 9.</p>	<p>Високоризичната ДНК на HPV е откриена како позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целната високоризична ДНК на HPV има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. • Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): Не е применливо. SAC се занемарува бидејќи засилувањето на целниот HPV може да ѝ конкурира на оваа контрола. • РСС: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>ПОЗИТИВНА НА HPV 16 (HPV 16 POS)</p> <p>Погледнете во Слика 11, Слика 13 и Слика 16.</p>	<p>ДНК на HPV 16 е откриена како позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целната високоризична ДНК на HPV 16 има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. • Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): Не е применливо. SAC се занемарува бидејќи засилувањето на целниот HPV може да ѝ конкурира на оваа контрола. • РСС: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>ПОЗИТИВНА НА HPV 18_45 (HPV 18_45 POS)</p> <p>Погледнете во Слика 14 и Слика 16.</p>	<p>ДНК на HPV 18_45 е откриена како позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целната високоризична ДНК на HPV 18/45 има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. • Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): Не е применливо. SAC се занемарува бидејќи засилувањето на целниот HPV може да ѝ конкурира на оваа контрола. • РСС: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>ПОЗИТИВНА НА ДРУГ HR HPV (OTHER HR HPV POS)</p> <p>Погледнете во Слика 15 и Слика 16.</p>	<p>ДНК на друг високоризичен HPV е откриена како позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целната ДНК на друг високоризичен HPV има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. • Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): Не е применливо. SAC се занемарува бидејќи засилувањето на целта на другиот високоризичен HPV може да ѝ конкурира на оваа контрола. • РСС: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.

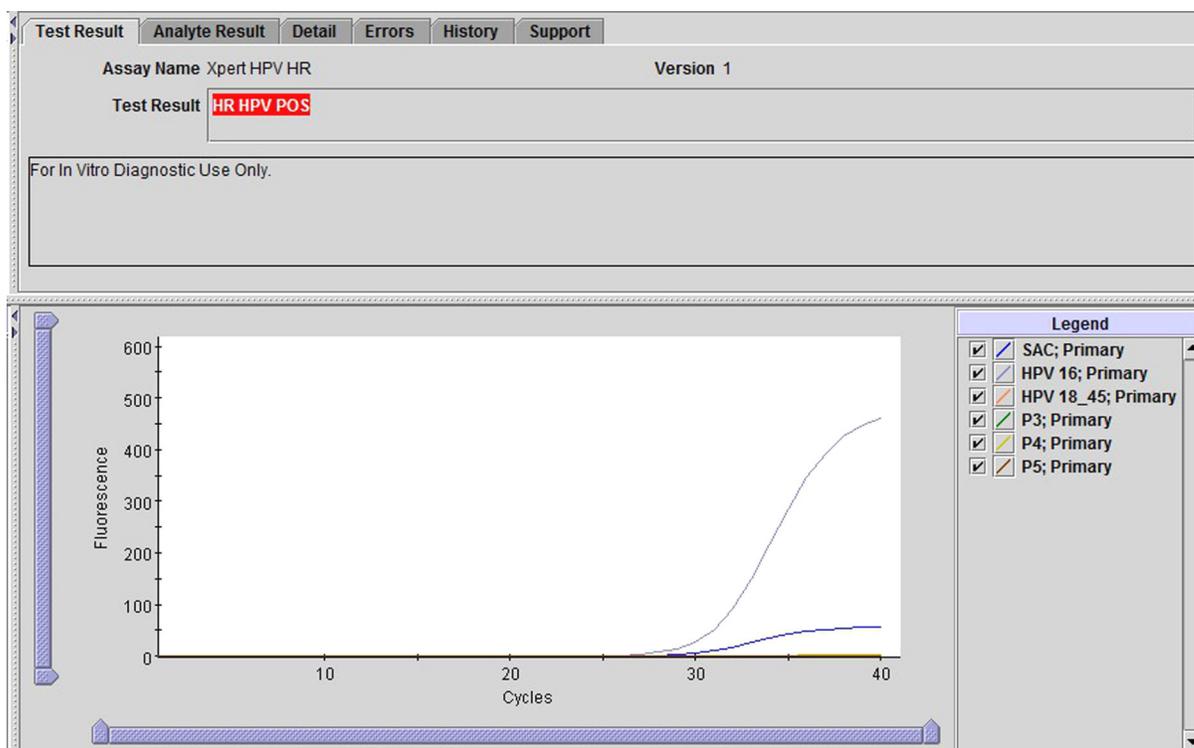
Резултат	Интерпретација
НЕГАТИВНА НА HR HPV (HR HPV NEG) Видете Слика 8.	Високоризичната ДНК на HPV е под нивото на откривање. <ul style="list-style-type: none"> Целната високоризична ДНК на HPV има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и/или крајна точка на флуоресценцијата под поставката на прагот. Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): УСПЕШНО (PASS); Засилувањето на PCR на целта на SAC дава циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. PCC: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
НЕГАТИВНА НА HPV 16 (HPV 16 NEG) Погледнете во Слика 10, Слика 12, Слика 14 и Слика 15.	ДНК на HPV 16 е под нивото на откривање. <ul style="list-style-type: none"> Целната ДНК на HPV 16 има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и/или крајна точка на флуоресценцијата под поставката на прагот. Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): УСПЕШНО (PASS); Засилувањето на PCR на целта на SAC дава циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. PCC: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
НЕГАТИВНА НА HPV 18_45 (HPV 18_45 NEG) Погледнете во Слика 10, Слика 11, Слика 12, Слика 13 и Слика 15.	ДНК на HPV 18-45 е под нивото на откривање. <ul style="list-style-type: none"> Целната ДНК на HPV 18/45 има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и/или крајна точка на флуоресценцијата под поставката на прагот. Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): УСПЕШНО (PASS); Засилувањето на PCR на целта на SAC дава циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. PCC: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
НЕГАТИВНА НА ДРУГ HR HPV (OTHER HR HPV NEG) Погледнете во Слика 12, Слика 13 и Слика 14.	ДНК на друг високоризичен HPV е под нивото на откривање. <ul style="list-style-type: none"> Целната ДНК на друг високоризичен HPV има циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и/или крајна точка на флуоресценцијата под поставката на прагот. Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): УСПЕШНО (PASS); Засилувањето на PCR на целта на SAC дава циклус на прагот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка на флуоресценцијата над поставката на прагот. PCC: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) Видете Слика 17.	Не може да се утврди присуство или отсуство на целна ДНК на HPV. Повторете го тестот според упатствата во Дел 14. Процедура за повторно тестирање. <ul style="list-style-type: none"> Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): НЕУСПЕШНО (FAIL); циклусот на прагот на SAC не е во рамките на важечкиот опсег и/или крајната точка на флуоресценцијата е под поставката на прагот. PCC: УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
ГРЕШКА (ERROR)	Не може да се утврди присуство или отсуство на целна ДНК на HPV. Повторете го тестот според упатствата во Дел 14. Процедура за повторно тестирање. <ul style="list-style-type: none"> Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) PCC: НЕУСПЕШНО* (FAIL)*; сите или еден од резултатите од проверките на сондите се неуспешни. <p>* Доколку проверката на сондата е успешна, грешката е предизвикана од надминување на прифатливиот опсег на максималното ограничување на притисокот или од дефект на системска компонента.</p>

Резултат	Интерпретација
НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на целна ДНК на HPV. Повторете го тестот според упатствата во Дел 14. Процедура за повторно тестирање. НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек или дошло до прекин во напојувањето со електрична енергија.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV: НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) • Контрола на адекватноста на примерокот (SAC): НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) • РСС: НП (NA) (не е применливо)

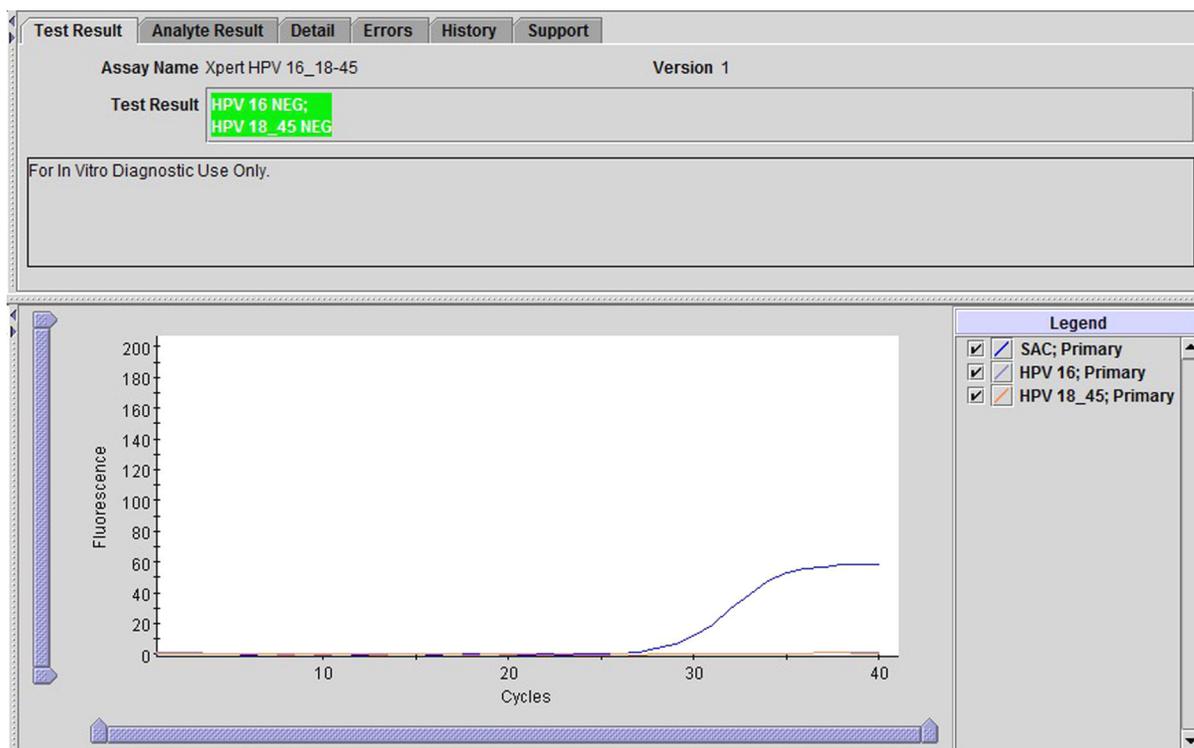
Забелешка Екраните прикажани во овој дел отсликуваат примери со користење на трите теста. Слика 8 и Слика 9 го користат Хpert HPV HR, Слика 10 и Слика 11 го користат Хpert HPV 16_18-45, а од Слика 12 до Слика 14 го користат Хpert HPV HR_16_18-45 од паѓачкото мени. (Погледнете го Дел 9.2. Почнување на тестот и паѓачкото мени илустрирано во Слика 4).



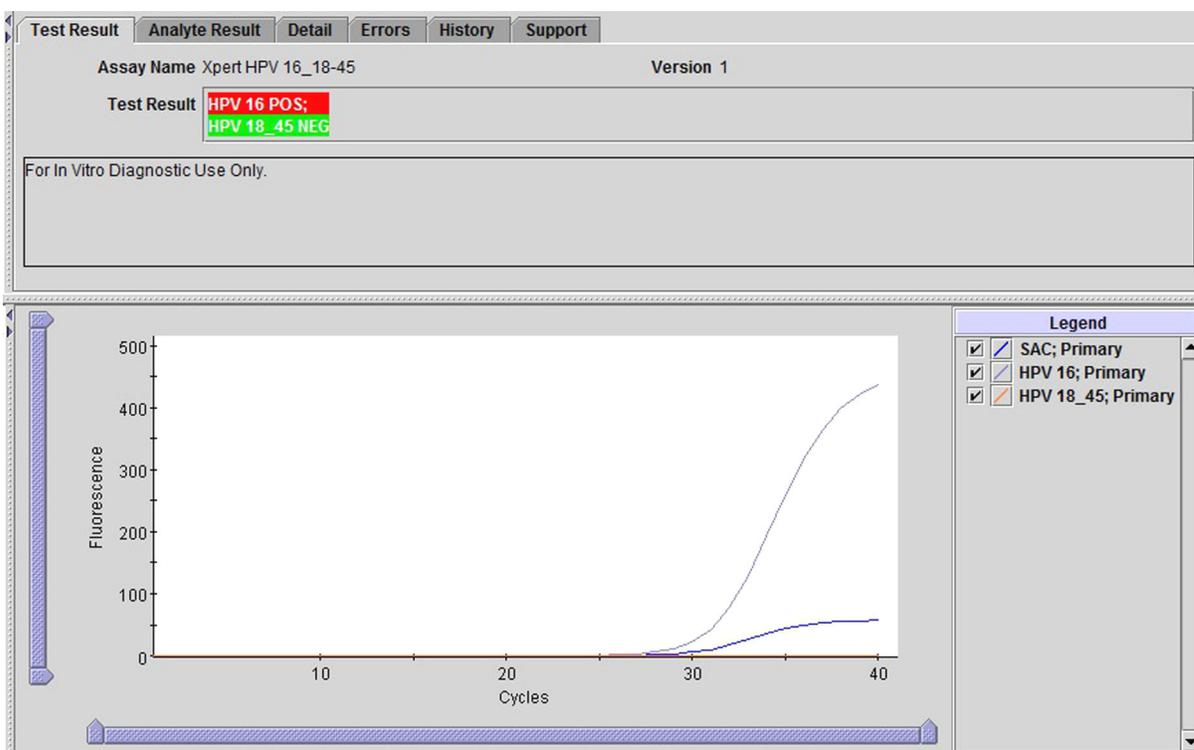
Слика 8. Негативен на високоризичен HPV (резултат со користење Хpert HPV HR)



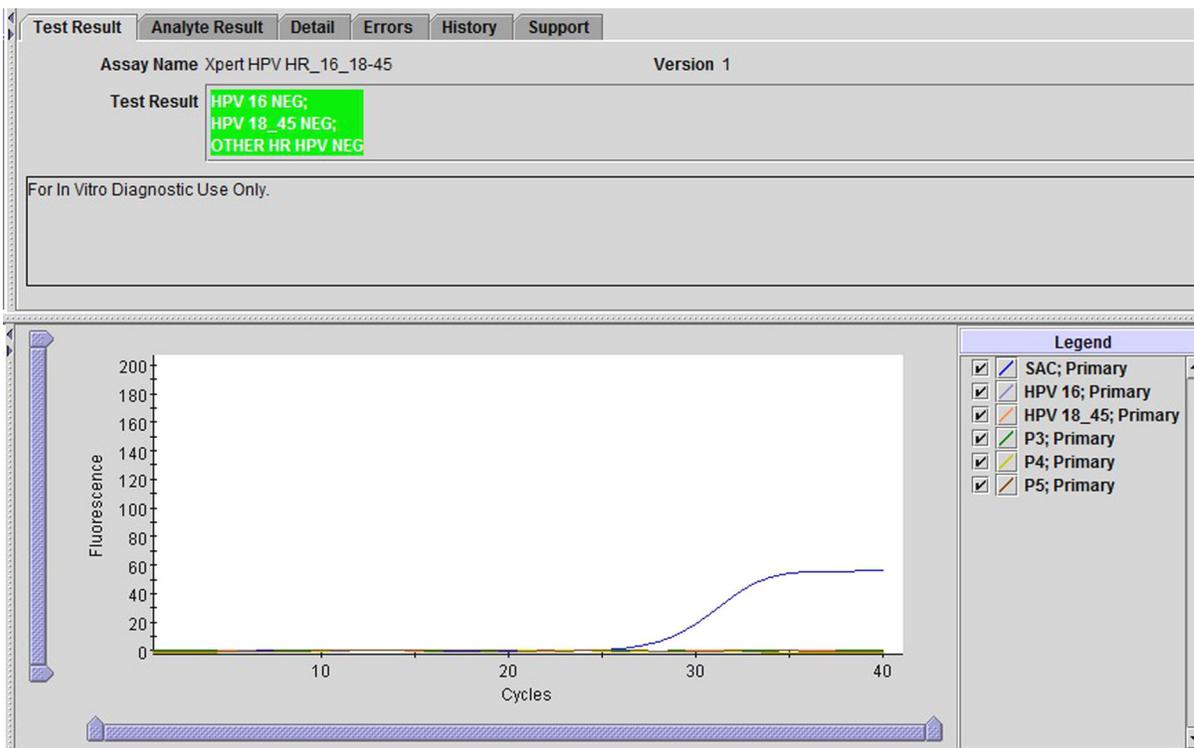
Слика 9. Позитивен на високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR)



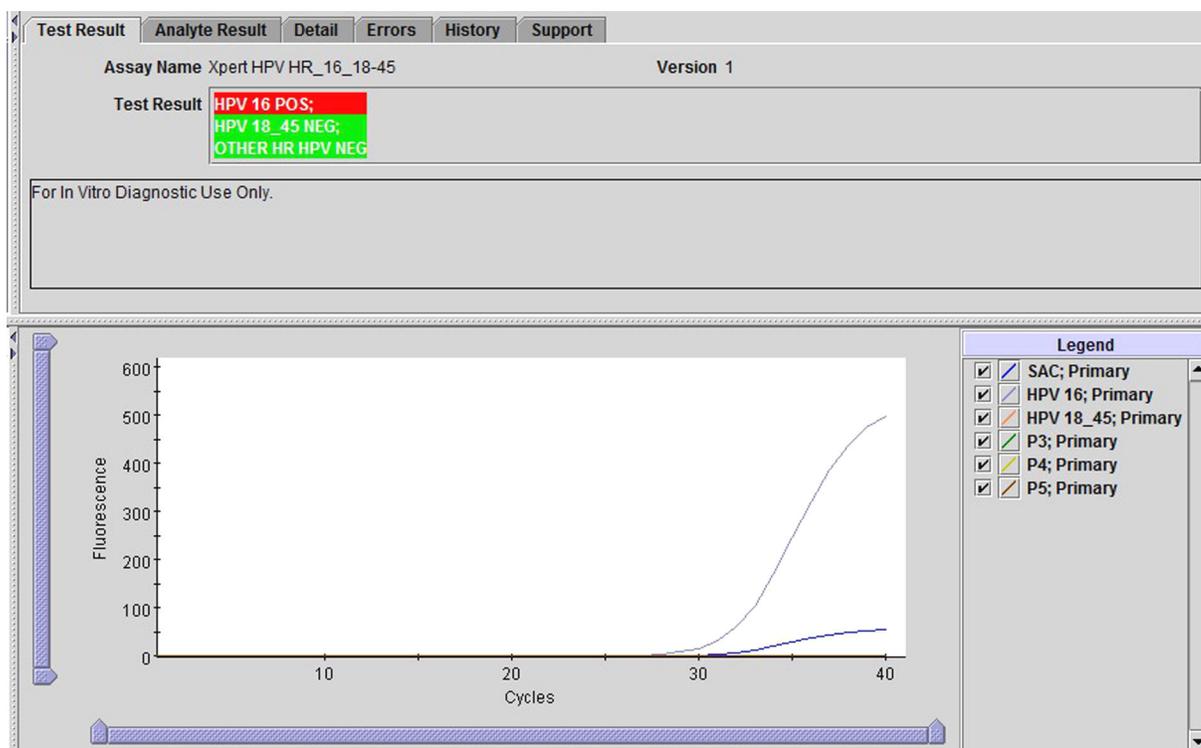
Слика 10. Негативен на HPV 16; Негативен на HPV 18-45 (резултат со користење Xpert HPV 16_18-45)



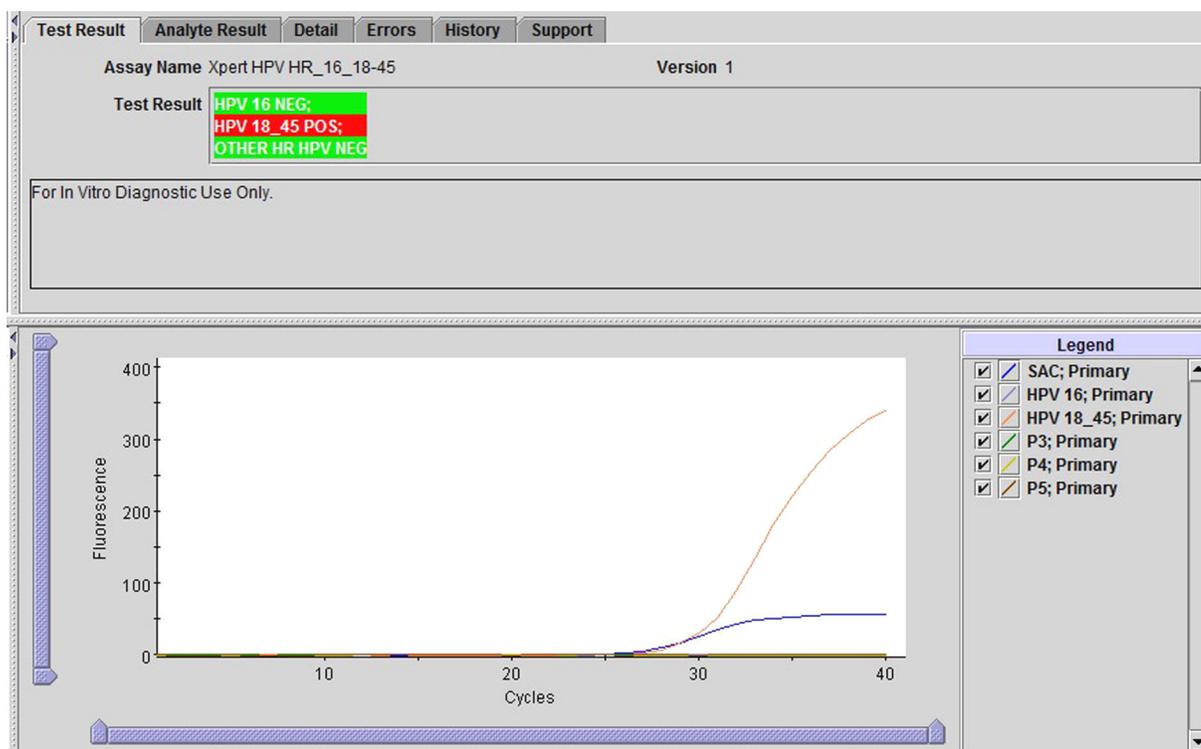
Слика 11. Позитивен на HPV 16; Негативен на HPV 18-45 (резултат со користење Xpert HPV 16_18-45)



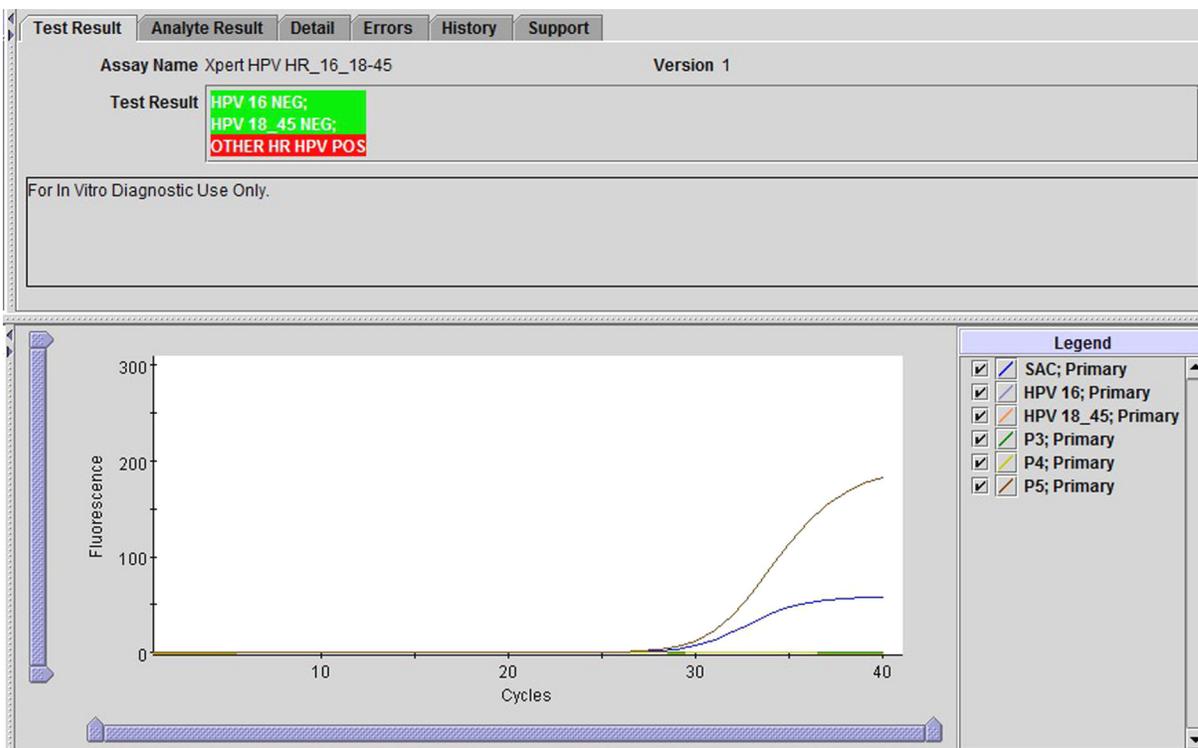
Слика 12. Негативен на HPV 16; Негативен на HPV 18-45; Негативен на друг високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)



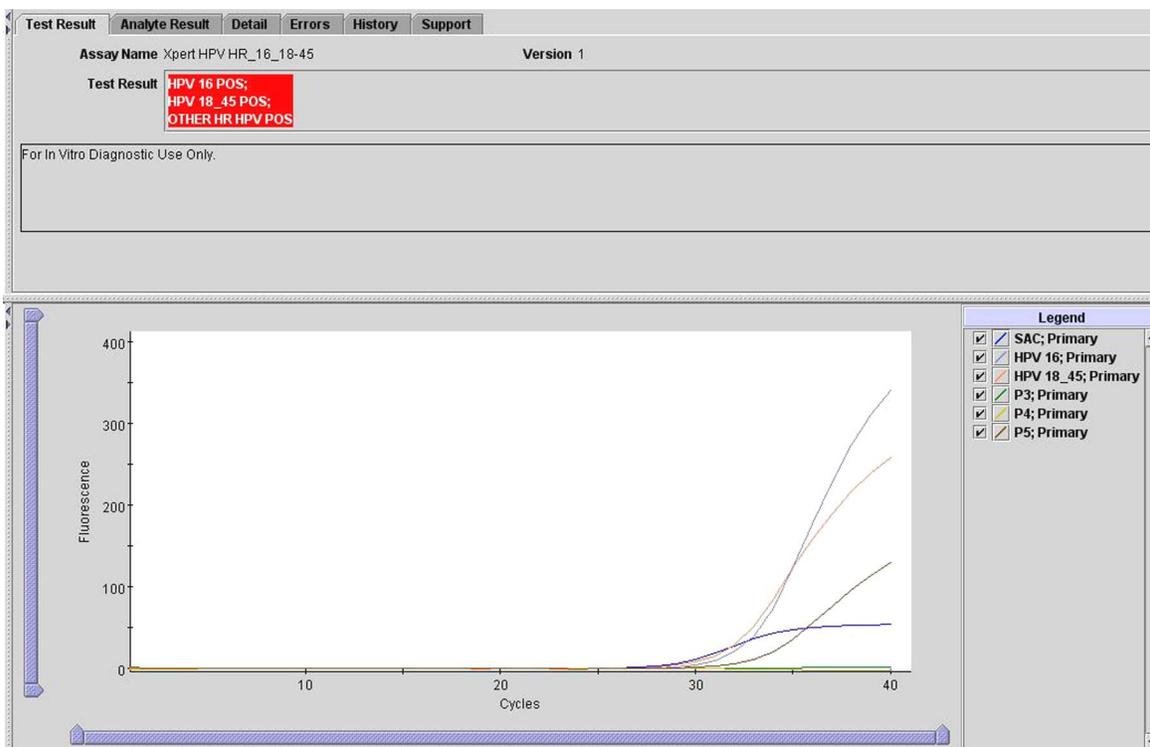
Слика 13. Позитивен на HPV 16; Негативен на HPV 18-45; Негативен на друг високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)



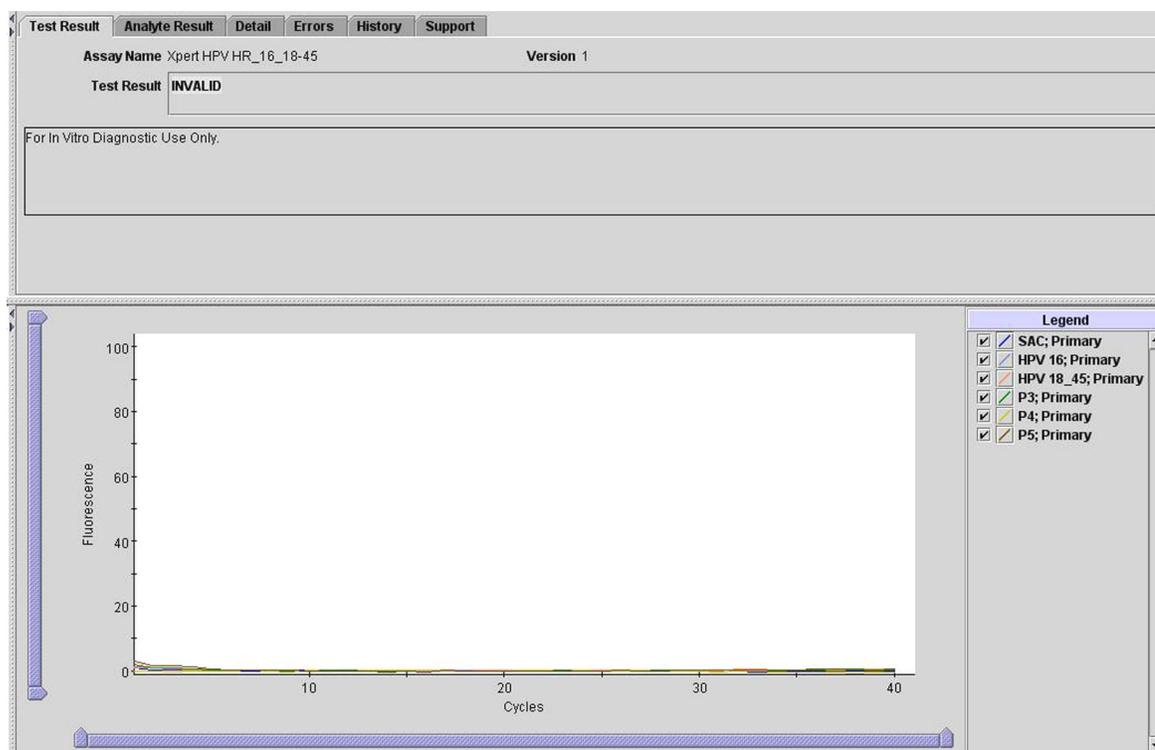
Слика 14. Негативен на HPV 16; Позитивен на HPV 18-45; Негативен на друг високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)



Слика 15. Негативен на HPV 16; Негативен на HPV 18-45; Позитивен на друг високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)



Слика 16. Позитивен на HPV 16; Позитивен на HPV 18-45; Позитивен на друг високоризичен HPV (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)



Слика 17. Неважечки HPV HR_16_18-45 (резултат со користење Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Причини за повторување на тестот

Ако се појават кои било од следните резултати од тестирањето, повторете го тестот според упатствата во Дел 14. Процедура за повторно тестирање.

- **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** резултат укажува на тоа дека SAC не успеала, примерокот не бил правилно обработен, PCR била инхибирана или примерокот бил несоодветен.
- Резултат **ГРЕШКА (ERROR)** укажува на тоа дека тестот бил прекинат, веројатно поради неправилно наполнета епрувета за реакција, бидејќи бил откриен проблем со интегритетот на сондата за реагенси, биле надминати ограничувањата за притисокот, проверката на сондата не успеала или бидејќи била откриена грешка во позиционирањето на вентилот.
- **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек или дошло до прекин во напојувањето со електрична енергија.

14 Процедура за повторно тестирање

- Повторете го тестот со користење нов патрон (не употребувајте го патронот повторно). Видете Дел 9. Процедура.
- Земете го преостанатиот примерок.
- Ако волуменот на преостанатиот примерок е недоволен или ако повторното тестирање и понатаму дава **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)**, **ГРЕШКА (ERROR)** или **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)**, земете нов примерок и повторете го тестот со нов патрон.

15 Ограничувања

- Со оглед на тоа што откривањето на HPV зависи од ДНК што е присутна во примерокот, веродостојните резултати зависат од правилното земање, ракување и чување на примерокот.
- Тестот Xpert HPV е потврден само со примероци од грлото на матката земени во раствор PreservCyt со користење или уред налик на четка или комбинација на ендоцервикална четка/шпатула.

- До неточни резултати од тестот може да дојде од неправилно земање на примероците, техничка грешка, мешање на примероците или поради тоа што бројот на копии на ДНК на HPV е под границата на откривање на тестот.
- Тестот HPV е потврден со користење постапки дадени само во овој прилог во пакувањето. Менувањето на овие постапки може да ги промени резултатите од тестот.
- Може да се забележи интерференција на анализата во присуство на: ($\geq 0,25$ % волумен/волумен), периферни крвни монојадрени клетки (PVMC) ($\geq 1 \times 10^6$ клетки/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ клетки/ml), крем против чешање Vagisil ($\geq 0,25$ % маса/волумен) или гел за навлажување Vagi Gard ($\geq 0,5$ % маса/волумен).
- Присуството на густе вагинални кремови ($> 0,25$ % маса/волумен) во примерокот може да доведе до прекин на притисокот.
- Ефектите од други потенцијални варијабли, како што се варијаблите на вагиналниот исцедок, користењето тампони, плакнењето и земањето примероци не се утврдени.
- Тестот Xpert HPV дава квалитативни резултати. Не може да се повлече заемна врска меѓу магнитудата на вредноста на прагот на циклусот и бројот на клетки во инфициран примерок.
- Резултатите од тестот Xpert HPV не се проценети кај пациенти кои се помлади од 18 години.
- Резултатите од тестот Xpert HPV не се проценети кај жени со историја на хистеректомија.
- Тестот Xpert HPV не е потврден за употреба со примероци од вагинални брисеви земени од лекар или пациент.
- Тестот Xpert HPV не е проценет кај пациенти кои моментално се лекуваат со антимикробни средства за инфекција, како што се кламидија или гонореја.
- Како и кај многу дијагностички тестови, резултатите од тестот Xpert HPV треба да се интерпретираат заедно со други лабораториски и клинички податоци кои му се достапни на лекарот.
- Резултатите од тестот Xpert HPV не се проценети за поединци вакцинирани против HPV.
- Тестот Xpert HPV не е проценет во случаи на суспектно сексуално злоставување.
- Превалентата на инфекцијата со HPV кај популација може да влијае врз резултатите.
- Примероците кои содржат помалку од 1 ml од растворот PreservCyt се сметаат за несоодветни за тестот Xpert HPV.
- Резултатите од тестот Xpert HPV не се проценети кај примероци од грлото на матката претходно обработени за цитолошки преглед со користење обработувачи освен обработувачот ThinPrep 2000.
- Негативен резултат од тестот Xpert HPV не ја исклучува можноста за цитолошки абнормалности или за идни скриени CIN2, CIN3 или карцином.
- Тестот Xpert HPV открива вирусна ДНК Е6/Е7 на високоризичните типови на HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Овој тест не ја открива ДНК Е6/Е7 на нискоризичните типови на HPV (на пр., 6, 11, 42, 43, 44) бидејќи нема клиничка корисност за процена на присуството на нискоризични типови на HPV во контекст на скрининг за карцином на грлото на матката.
- Откривањето на ДНК на високоризичен HPV зависи од бројот на присутни копии во примерокот и врз него може да влијаат методите на земање на примероците, факторите на пациентите, фазата на инфекција и присуството на интерферирачки супстанции.
- Користењето на овој производ мора да се ограничи на обучен персонал за користењето на тестот Xpert HPV.
- Со овој тест може да дојде до лажно позитивни или лажно негативни резултати.
- Мутациите или полиморфизмите кај прајмерот или региите на поврзување на сондата може да влијаат врз откривањето целни типови на HPV што доведува до лажно негативен резултат.

16 Клинички резултати

Карактеристиките на клиничките резултати од тестот Xpert HPV беа проценети во двофазна, повеќецентарска [седум центри во САД], проспективна студија што вклучи жени од сите возрасти упатени на колпоскопска процена врз основа на еден или повеќе претходни абнормални резултати од Пап-тест, абнормален резултат од Пап-тест во комбинација со позитивен резултат од тест за високоризичен HPV или друг клинички сомнеж за карцином на грлото на матката. Од секој испитаник беа земени два примероци ThinPrep (примерок А и примерок Б) во моментот на колпоскопијата за поддршка на цитолошкиот преглед и споредбеното тестирање со тестот Xpert HPV и два теста за високоризичен HPV одобрени од FDA. Анализите со овие споредбени методи беа спроведени според соодветните прилози во пакувањата на US-IVD. Примерокот А беше обработен за цитолошки преглед по што следувааше анализа со тестот Xpert HPV. Примерокот Б беше резервиран за анализа на HPV со споредбените тестови за HPV и тестот Xpert HPV. Двата примероци беа земени со користење комбинација на ендоцервикална четка/шпатула според прилогот во пакувањето на ThinPrep. Од секој испитаник беа земени најмалку две биопсии со цервикално продупчување како и ендоцервикална киретажа (ЕСС) за незадоволителните колпоскопски процени кај кои имаше слаба визуелизација на сквамоколумнарниот спој. Патолошкиот преглед на примероците од биопсијата и ендоцервикалната киретажа (ЕСС) прво беше направен локално за стандардната нега/управувањето со пациентите, а потоа ректроспективно, во заслепена форма, од панел од три патолози за стручен преглед за

одредување на консензуален конечен статус на болеста на грлото на матката. Фазата I од наоѓањето учесници вклучи 144 испитаници (опсег на возраст: 20 - 70 години) со 31 случај \geq CIN2. Податоците од фаза I беа искористени за процена на група клинички гранични вредности за тестот во однос на крајните точки на болеста \geq CIN2 и \geq CIN3 со користење пристап на оперативна карактеристика на примателот (ROC). Фазата II од наоѓањето учесници вклучи 564 испитаници (опсег на возраст: 18 - 75 години) со 111 случај \geq CIN2. Податоците од фаза II беа искористени за подобрување на клиничките гранични вредности во однос на крајните точки на болеста \geq CIN2 и \geq CIN3 со користење пристап ROC. Ретроспективно, беше спроведена анализа на хомогеноста за да се потврди можноста за групирање на резултатите од фаза I и фаза II; во однос на повеќе параметри на популацијата и примероците, резултатите може да се групираат.

Клиничката чувствителност и специфичност на тестот Xpert HPV, споредбениот метод 1 и споредбениот метод 2 кај податоците од фаза II во однос на статус на болеста \geq CIN2 се сумирани во Табела 2.

Табела 2. Клинички резултати во однос на статус на болеста \geq CIN2^a

	Тест Xpert HPV (примерок А) ^b	Тест Xpert HPV (примерок Б) ^c	Споредбен метод 1 ^d	Споредбен метод 2 ^e
Чувствителност	(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 %)
Специфичност	(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 %)
Позитивна предвидлива вредност	(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 %)
Негативна предвидлива вредност	(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 Точките на процена се како што е наведено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

^b n = 538. Девет примероци QNS за тестирање Xpert; 17 примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање.

^c n = 556. Осум примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање.

^d n = 564.

^e n = 562. Два примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање.

Клиничката чувствителност и специфичност на тестот Xpert HPV, споредбениот метод 1 и споредбениот метод 2 кај податоците од фаза II во однос на статус на болеста \geq CIN3 се сумирани во Табела 3.

Табела 3. Клинички резултати во однос на статус на болеста \geq CIN3^a

	Тест Xpert HPV (примерок А) ^b	Тест Xpert HPV (примерок Б) ^c	Споредбен метод 1 ^d	Споредбен метод 2 ^e
--	---	---	--------------------------------	--------------------------------

	Тест Хpert HPV (примерок А) ^b	Тест Хpert HPV (примерок Б) ^c	Споредбен метод 1 ^d	Споредбен метод 2 ^e
Чувствителност	(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 %)
Специфичност	(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 %)
Позитивна предвидлива вредност	(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 %)
Негативна предвидлива вредност	(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 Точките на процена се како што е наведено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

^b n = 537. Девет примероци QNS за тестирање Хpert; 17 примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање; не е постигнат консензус за статусот CIN2 наспроти CIN3 за еден примерок.

^c n = 555. Осум примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање; не е постигнат консензус за статусот CIN2 наспроти CIN3 за еден примерок.

^d n = 563. Не е постигнат консензус за статусот CIN2 наспроти CIN3 за еден примерок.

^e n = 561. Два примероци се неодредени по почетното и повторното тестирање; не е постигнат консензус за статусот CIN2 наспроти CIN3 за еден примерок.

Процентот на аналитичката усогласеност кај групата податоци од фаза II покажа вкупна усогласеност меѓу тестот Хpert HPV и самиот тест (примерок А наспроти примерок Б; n = 533 спарени споредби) од 94,6 % (95 % CI 92,3 – 96,3; капа статистика 0,88). Вкупната усогласеност меѓу тестот Хpert HPV (примерок Б) и споредбениот метод 1 (n = 556 спарени споредби) беше 92,4 % (95 % CI 89,9 – 94,5; капа статистика 0,83). Вкупната усогласеност меѓу тестот Хpert HPV (примерок Б) и споредбениот метод 2 (n = 554 спарени споредби) беше 87,4 % (95 % CI 84,3 – 90,0; капа статистика 0,73).

Клиничките резултати од тестот Хpert HPV за примероците А и Б за Пап-тест, сортирани според возрастна група на испитаниците, беа одредени за двата статуси на болеста \geq CIN2 и \geq CIN3. Клиничките резултати во однос на болеста \geq CIN2 се прикажани во Табела 4, а клиничките резултати во однос на болеста \geq CIN3 се прикажани во Табела 5.

Табела 4. Резултати од тестот Хpert HPV наспроти болеста \geq CIN2, според возрастна група

Возрасна група	Пап А		Пап Б	
	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (95 % CI)	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (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)
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)

Возрасна група	Пап А		Пап Б	
	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (95 % CI)	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (95 % CI)
≥ 60	100 % (2,5 – 100)	33,3 % (9,9 – 65,1)	100 % (2,5 – 100)	30,8 % (9,1 – 61,4)

Табела 5. Резултати од тестот Хpert HPV наспроти болеста ≥ CIN3, според возрасна група

Возрасна група	Пап А		Пап Б	
	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (95 % CI)	Чувствителност (95 % CI)	Специфичност (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)

Беше спроведена втора клиничка студија за процена на резултатите од тестот Хpert HPV кај популации кои повеќе наликуваат на популациите за предвидената употреба кои се покриени со организирани програми за скрининг на карцином на грлото на матката. Студијата беше повеќецентарска студија за споредба на методи која се потпираше на резидуални примероци земени во PreservCyt добиени од жени на возраст од 20 - 60 години кои учествуваат во организирани програми за скрининг на карцином на грлото на матката во ОК. Со ретки исклучоци, сите земени примероци во оваа студија беа земени со уред налик на четка според прилогот во пакувањето на ThinPrep. Истите два споредбени методи беа вклучени во оваа студија, со споредбениот метод 1 како примарен споредбен метод и споредбениот метод 2 како секундарен споредбен метод. Големината на примероците за студијата беше проценета за две возрасни групи (жени на возраст од 20 – 29 и жени на возраст од 30 – 60 години) што би поддржале процена на усогласеноста (со 95 % CI) и пресметка на капа статистика (со 95 % CI) во однос на секој споредбен метод.

Во оваа студија, резидуалните примероци со резултати од цитолошката процена беа разделени во три аликвоти со тестот Хpert HPV и споредбените методи 1 и 2. Редоследот на отстранувањето на аликвотите за анализа со Хpert HPV и споредбениот метод 1 беше рандомизиран на тој начин што ~50 % од првите аликвоти се искористија за анализата Хpert HPV, а 50 % од првите аликвоти се искористија за споредбениот метод 1. Третата аликвота секогаш беше резервирана за анализа со споредбениот метод 2. Без оглед на редоследот на аликвотите, вијалата за изворни примероци се мешаше пред отстранувањето на секоја аликвота за да се обезбеди хомогеност на примерокот. Анализата со споредбените методи беше завршена според соодветните прилози во пакувањата на CE-IVD, кои процедурално беа идентични со прилозите во пакувањата на US-IVD; анализата на резултатите ги користи параметрите на граничните вредности од прилозите во пакувањата на US-IVD.

Анализа на студиските податоци покажа значителна усогласеност меѓу тестот Хpert HPV и споредбениот метод 1. Оваа усогласеност не зависи од возрасната категорија на испитаниците (возрасти од 20 – 29 и возрасти од 30 – 60 години) и цитолошкиот статус [нормален (NILM, негативен за интраепителијална лезија или малигност) и полош од нормален (полош од NILM)]. Резиме на усогласеноста меѓу тестот Хpert HPV и споредбениот метод 1 е прикажано во Табела 6.

Табела 6. Усогласеност меѓу тестот Xpert HPV и споредбениот метод 1

Споредба на усогласеноста	n	Позитивна процентуална усогласеност	Негативна процентуална усогласеност	Вкупна процентуална усогласеност	Капа статистика
Вкупно ^a	3.438	90,4 % (87,9 – 92,6 %)	97,1% (96,4 – 97,7 %)	95,8 % (95,1 – 96,5 %)	0,87 (0,85 – 0,89)
Возрасти од 20 – 29 години	829	92,9 % (89,7 – 95,4 %)	94,9 % (92,5 – 96,7 %)	94,1 % (92,3 – 95,6 %)	0,88 (0,84 – 0,91)
Возрасти од 30 – 60 години	2.609	87,8 % (83,8 – 91,2 %)	97,6 % (96,9 – 98,2 %)	96,4 % (95,6 – 97,0 %)	0,84 (0,81 – 0,87)
Цитологија нормална	2.798	85,3 % (81,0 – 88,9 %)	97,4 % (96,6 – 98,0 %)	95,9 % (95,1 – 96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,84)
Цитологија > нормална	441	96,7 % (93,9 – 98,4 %)	90,8 % (84,9 – 95,0 %)	94,8 % (92,3 – 96,7 %)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Точките на процена се како што е означено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

Анализа на студиските податоци покажува добра усогласеност меѓу тестот Xpert HPV и споредбениот метод 2. Оваа усогласеност не зависи од возрастната категорија на испитаниците (возрасти од 20 – 29 и возрасти од 30 – 60 години) и цитолошкиот статус [нормален (NILM и полош од нормален (полош од NILM)]. Резиме на усогласеноста меѓу тестот Xpert HPV и споредбениот метод 2 е прикажано во Табела 7.

Табела 7. Усогласеност меѓу тестот Xpert HPV и споредбениот метод 2

Споредба на усогласеноста	n	Позитивна процентуална усогласеност	Негативна процентуална усогласеност	Вкупна процентуална усогласеност	Капа статистика
Вкупно ^a	3.313	84,5 % (81,5 – 87,1 %)	96,3 % (95,5 – 97,0 %)	93,9 % (93,0 – 94,7 %)	0,81 (0,79 – 0,84)
Возрасти од 20 – 29 години	835	94,2 % (91,1 – 96,5 %)	93,1 % (90,5 – 95,1 %)	93,5 % (91,6 – 95,1 %)	0,87 (0,83 – 0,90)
Возрасти од 30 – 60 години	2.478	75,5 % (70,7 – 79,9 %)	97,1 % (96,3 – 97,8 %)	94,0 % (93,0 – 94,9 %)	0,75 (0,71 – 0,79)
Цитологија нормална	2.798	76,9 % (72,3 – 82,2 %)	96,5 % (95,5 – 97,2 %)	94,0 % (93,0 – 95,0 %)	0,73 (0,69 – 0,77)
Цитологија > нормална	441	92,5 % (89,0 – 95,1 %)	93,5 % (87,6 – 97,2 %)	92,7 % (89,9 – 95,0 %)	0,83 (0,77 – 0,88)

^a Точките на процена се како што е означено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

Како дополнителна мерка за аналитичка усогласеност, во оваа студија беше проценета стапката на позитивност на HPV според цитолошкиот статус. Кај примероци со слична големина проценети со секој метод, стапките на позитивност на HPV дадени со трите методи на HPV се слични и општо се усогласени со стапките на позитивност на HPV дадени кај другите популации со ниска преваленца за болести (на пр., студијата ALTS). Резиме на стапките на позитивност на HPV измерени со секој метод според цитолошкиот статус е прикажано во Табела 8.

Табела 8. Позитивност на HPV според метод и цитолошки статус

Категорија (OK/САД)	Тест Xpert HPV			Споредбен метод 1			Споредбен метод 2		
	Вкупно	Позитивен	% позитивни	Вкупно	Позитивен	% позитивни	Вкупно	Позитивен	% позитивни
Нормален / NILM	3.003	383	12,8	2.968	363	12,2	2.882	366	12,7
Граничен / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Дисकारीоза од низок степен (блага) / LSIL ^a	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Дисकारीоза од висок степен (умерена) / HSIL ^b	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Дисकारीоза од висок степен (тешка) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Друго	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Вкупно	3.456	691	20,0	3.419	668	19,5	3.339	695	20,8

^a Сквамозна интраепителијална лезија од низок степен.

^b Сквामозна интраепителијална лезија од висок степен.

Подгрупа [249/3538 (7,8 %)] од примероците вклучени во оваа студија беше претходно третирана со глацијална оцетна киселина (GAA) пред процената за HPV со тестот Хpert HPV и споредбените методи. Еден центар користеше изменета верзија на комерцијална методологија [71/1169 (6,1 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, OK, EY), додека другите два центри користеа лабораториски развиени постапки засновани на методот Espositis [153/1170 (13,1 %) и 25/1198 (2,1 %), соодветно].¹¹⁻¹³ Тестот Хpert HPV покажува добра усогласеност со споредбените методи независно од статусот на претходен третман со GAA. Погледнете во Табела 9 и Табела 10.

Табела 9. Усогласеност меѓу тестот Хpert HPV и споредбениот метод 1 кај примероци претходно третирани со GAA^a

Споредба на усогласеноста	n	Позитивна процентуална усогласеност	Негативна процентуална усогласеност	Вкупна процентуална усогласеност	Капа статистика
Претходно третирани со GAA	243	94,2 % (85,8 – 98,4 %)	96,6 % (92,6 – 98,7 %)	95,9 % (92,6 – 98,0 %)	0,90 (0,84 – 0,96)
Нетретирани	3.180	89,7 % (87,0 – 92,0 %)	97,2 % (96,5 – 97,8 %)	95,8 % (95,0 – 96,5 %)	0,86 (0,84 – 0,89)

^a Точките на процена се како што е означено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

Табела 10. Усогласеност меѓу тестот Хpert HPV и споредбениот метод 2 кај примероци претходно третирани со GAA^a

Споредба на усогласеноста	n	Позитивна процентуална усогласеност	Негативна процентуална усогласеност	Вкупна процентуална усогласеност	Капа статистика
Претходно третирани со GAA	246	87,7 % (97,9 – 94,2 %)	94,2 % (89,6 – 97,2 %)	92,3 % (88,2 – 95,3 %)	0,82 (0,74 – 0,90)
Нетретирани	3.067	84,1 % (81,0 – 86,9 %)	96,5 % (95,7 – 97,2 %)	94,0 % (93,1 – 94,8 %)	0,81 (0,78 – 0,84)

^a Точките на процена се како што е означено. Интервалите на доверба се 95 % CI според Фишеровиот точен тест.

17 Граница на откривање

Аналитичката чувствителност или границата на откривање (LoD) на тестот Хpert HPV беше проценета со користење:

1. Клеточни линии позитивни на HPV: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) и HPV 68 (ME180) во раствор PreservCyt што содржи заднина со клеточна линија негативна на HPV (C33A), и
2. ДНК плазмиди на 14 целни високоризични типови на HPV во заднина со човечка женска геномска ДНК.

17.1 Клеточни линии позитивни на HPV

Границата на откривање (LoD) за HPV 16, HPV 18, HPV 45 и HPV 68 беше проценета со тестирање 20 копии при најмалку 6 концентрации за секоја од клеточните линии со користење една серија реагенси од тестот Хpert HPV. Границите на откривање беа проценети со анализа probit. Бараните граници на откривање беа потврдени со анализирање најмалку 20 копии разредени до проценетите концентрации на границата на откривање со користење три серии реагенси на тестот Хpert HPV. Бараната граница на откривање е дефинирана како концентрацијата при која 95 % од најмалку 20 копии по серија на реагенси се позитивни (Табела 11).

17.2 ДНК плазмиди на HPV

Границата на откривање (LoD) за 14 ДНК плазмиди на високоризичен HPV беше потврдена со најмалку 60 копии кај два оператори и три серии на реагенси. Тестовите беа направени во различни денови. Нивото (во копии по реакција PCR) при кое вкупната вистинска позитивна стапка е статистички поголема од 95 % групирани во три серии на реагенси беше утврдено за секоја од ДНК плазмидите на HPV (Табела 12).

Табела 11. Граница на откривање: Клеточни линии позитивни на HPV

Тип на HPV	Процена на LoD според Probit (клетки/ml)	95 % CI	99,9 % CI	Ниво на доверба (клетки/ml)	Серија на реагенси	Позитивни од 20 претставници	Просек на Ct (Цел)	Ct Stdev (цел)	Вкупен просек на Ct (Цел)	Вкупна Ct Stdev (цел)	% позитивни	Вкупен % на позитивни
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Серија 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Серија 2	19	35,0	1,4			95	
					Серија 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Серија 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Серија 2	19	35,3	0,9			95	
					Серија 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Серија 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Серија 2	20	37,0	1,2			100	
					Серија 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Серија 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Серија 2	19	35,9	0,7			95	
					Серија 3	20	36,2	0,5			100	

Табела 12. Граница на откривање: ДНК плазмиди на HPV

Цел	Тестирано ниво на копии	Број на примероци	FN	% позитивни	Низок едностран 95 % CI	Вкупен просек на Ct	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 Прецизност и репродукцибилност на анализата

Прецизността и репродукцибилноста на тестот Хpert HPV беше проценета во 12-дневна, повеќецентарска студија во која два оператори во секој од трите центри слепо тестираше 16-член панел за прецизност двапати на ден. Овој панел беше составен од двата вештачки примероци (култивирани клетки кои содржат различни типови на HPV во заднина на култивирани клетки кои не содржат HPV) и групирани клинички примероци во PreservCyt. Секој центар користеше различна конфигурација на системот GeneХpert (еден центар користеше само GX IV, еден центар користеше GX XVI, а еден центар користеше Infinity 80). За секој четиридневен период од студиското тестирање беа користени три серии од тестот HPV. На крајот на студијата, секој член на панелот за прецизност беше проценет 144 пати. Податоците се сумирани според канал на анализа, претставени како 16 за каналот HPV 16, 18/45 за каналот HPV 18 и HPV 45, 31 за каналот HPV 31 и други типови, 51 за каналот HPV 51 и HPV 59 и 39 за каналот HPV 39 и други типови. Погледнете во Табела 13 и Табела 14.

Табела 13. Прецизност и репродукцибилност на Xpert HPV: Опис на панелот и позитивна усогласеност^{a, b}

Примероци (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа	Центар 1		Центар 2		Центар 3		Вкупна усогласеност
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Вештачки примерок (високопозитивен на HPV 16)	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)
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 16)	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)
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 16)	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)
Вештачки примерок (високонегативен на HPV 18)	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)

Примероци (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа	Центар 1		Центар 2		Центар 3		Вкупна усогласеност
		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)
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 18)	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)
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 18)	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)
Вештачки примерок (високонегативен на HPV 68)	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)
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 68)	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)

Примероци (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа	Центар 1		Центар 2		Центар 3		Вкупна усогласеност
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 68)	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)
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 16/45/68)	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)
Вештачки примерок (негативен)	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)
Групиран клинички примерок (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)

Примероци (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа	Центар 1		Центар 2		Центар 3		Вкупна усогласеност
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Групиран клинички примерок (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)
Групиран клинички примерок (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)
Групиран клинички примерок (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)
Групиран клинички примерок (негативен)	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)

Примероци (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа	Центар 1		Центар 2		Центар 3		Вкупна усогласеност
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

- ^a Усогласеноста за негативните и високонегативните примероци е прикажана како % на негативни; усогласеноста за ниско и умеренопозитивните примероци е прикажана како % на позитивни.
- ^b Студијата вклучи вкупно 34 неодредени: Високонегативни на HPV 16 (2); нископозитивни на HPV 16 (2); умеренопозитивни на HPV 18 (3); високонегативни на HPV 18 (3); умеренопозитивни на HPV 18 (3); високонегативни на HPV 68 (5); нископозитивни на HPV 68 (3); умеренопозитивни на HPV 68 (2); HPV 16, 45, 68(2); CP-негативни(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-негативни(2).

Табела 14. Репродуцибилност на Xpert HPV: Варијабилност на прагот на циклусот за членовите на панелот^a

Примерок (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа (специфичен аналит)	n ^b	Среден праг на циклусот	Меѓу Центри		Меѓу Оператори		Меѓу Серии		Меѓу ден		Во рамки на Анализа		Вкупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Вештачки примерок (високонегативен на HPV 16)	16 (16)	12	38,4	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 16)	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
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 16)	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
Вештачки примерок (високонегативен на HPV 18)	18/45 (18)	22	39,2	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 18)	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
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 18)	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
Вештачки примерок (високонегативен на HPV 68)	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
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 68)	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
Вештачки примерок (умеренопозитивен на HPV 68)	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
Вештачки примерок (нископозитивен на HPV 16/45/68)	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
Вештачки примерок (негативен)	Негативен (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
Групиран клинички примерок (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
	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
Групиран клинички примерок (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

Примерок (Целна и релативна концентрација)	Канал на анализа (специфичен аналит)	n ^b	Среден праг на циклусот	Меѓу Центри		Меѓу Оператори		Меѓу Серии		Меѓу ден		Во рамки на Анализа		Вкупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Групиран клинички примерок (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
	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	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
Групиран клинички примерок (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
Групиран клинички примерок (негативен)	Негативен (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 HP означува недоволно континуирани податоци за вршење анализа ANOVA.

^b Резултати со вредности на прагот на циклусот кои не се нула од 144.

19 Аналитичка специфичност

Панел од 47 организми, вклучувајќи бактерии, габи и вируси кои вообичаено се наоѓаат во женскиот урогенитален тракт, како и 12 тесно поврзани типови на хуман папиломавирус, беа тестирани со тестот Хpert HPV. Сите организми беа спикувани во клетки негативни на HPV (C33A) во раствор PreservCyt и во клетки негативни на HPV спикувани со клетки позитивни на HPV 16 (SiHa) при трипати поголема граница на откривање. Организмите и концентрациите на тестот се наведени во Табела 15. Аналитичката специфичност беше 100 % и ниту еден од организмите не интерферираше со откривањето на HPV 16.

Табела 15. Панел на аналитичка специфичност

Организам	Концентрација на тестот	Организам	Концентрација на тестот
<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 клетки/ml	Аденовирус	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ клетки/ml	Цитомегаловирус (CMV)	1 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ ЕВ ^a /ml	Вирус Епштајн-Бар (EBV)	1 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Вирус на хепатитис Б (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	Вирус на хепатитис Ц (HCV)	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Вирус на хумана имунодефицијација 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ копии/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Хуман папиломавирус (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ копии/ml

Организам	Концентрација на тестот	Организам	Концентрација на тестот
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ клетки/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ копии/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a Елементарни тела.

20 Интерферирачки супстанции

Потенцијално интерферирачките ендогени и егзогени супстанции што може да се присутни во примероците од грлото на матката беа проценети во однос на резултатите од тестот Хpert HPV. Супстанциите беа поединечно разредени во клетки негативни на HPV спикувани со клетки позитивни на HPV 16 (SiHa) при трипати поголема граница на откривање. Супстанциите и концентрациите на тестот се наведени во Табела 16. Беше забележана интерференција со целата крв (0,25 % волумен/волумен) во примерокот за тестирање, но не со кои било од другите ендогени супстанции во дадените концентрации на тестот. Не беше забележана интерференција со кои било од егзогените супстанции во дадените концентрации на тестот, освен за кремот против чешање Vagisil (0,25 % маса/волумен) и гелот за навлажнување Vagi Gard (0,5 % маса/волумен). Густите кремове може да доведат до прекин на притисокот во концентрации над 0,25 % маса/волумен во примерокот за тестирање.

Табела 16. Потенцијално интерферирачки супстанции

Супстанција	Концентрација
Цела крв	0,25 % волумен/волумен
Слузница	0,15 % волумен/волумен
Леукоцити (PBMC)	1 x 10 ⁵ клетки/ml
Крем против чешање Vagisil	0,25 % маса/волумен
Вагинален крем со клотримазол	0,25 % маса/волумен
Подготовка Н крем за хемороиди	0,25 % маса/волумен
Миконазол 3	0,25 % маса/волумен
Monistat 1	0,25 % маса/волумен
Крем за херпес Zovirax	0,25 % маса/волумен
Навлажнувач Vagisil	10 % маса/волумен
Гел за навлажнување Vagi-Gard	0,5 % маса/волумен
Личен лубрикант KY Jelly	10 % маса/волумен
Средство за плакнење Yeast Gard	10 % волумен/волумен

Супстанција	Концентрација
Вагинална контрацептивна пена Delfen	10 % маса/волумен
Лековито средство за плакнење со повидон-јод VH Essentials	10 % волумен/волумен
Женски миризливи чепчиња Norforms	10 % маса/волумен

21 Вкрстена контаминација

Направена е студија за да се покаже дека вградените патрони за еднократна употреба GeneXpert спречуваат вкрстена контаминација кај циклус со негативни примероци по многу високопозитивни примероци во истиот модул на GeneXpert. Студијата се состоеше од негативен примерок обработен во рамките на истиот модул на GeneXpert веднаш по примерок многу високопозитивен на HPV 16 (доволно високо за да надмине 95 % од резултатите добиени од примероците на заболени пациенти во популацијата за предвидена употреба). Шемата на тестирање беше повторена 20 пати на два модули на GeneXpert за вкупно 42 циклуси што резултираа со 20 позитивни и 22 негативни примероци. Сите 20 позитивни примероци беа правилно дадени како позитивни на HPV 16 и сите 22 негативни примероци беа правилно пријавени како негативни на HPV.

22 Референци

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. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Локации на седиштата на Cepheid

Корпоративно седиште

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европско седиште

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Техничка помош

Соберете ги следните информации пред да стапите во контакт со одделот за техничка поддршка на Cepheid:

- Име на производот
- Број на серијата
- Сериски број на инструментот
- Пораки за грешка (ако има)
- Верзија на софтверот и, ако е применливо, број на ознаката за сервис на компјутерот
-

Информации за контакт	
Соединети Држави	Франција
Телефон: + 1 888 838 3222	Телефон: + 33 563 825 319
Е-пошта: techsupport@cepheid.com	Е-пошта: support@cepheideurope.com

Информациите за контакт за сите канцеларии за техничка поддршка на Cepheid се достапни на нашата интернет-страница: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

25 Табела на симболи

Симбол	Значење
	Каталожки број
	Медицински уред за <i>ин витро</i> дијагностика
	Да не се употребува повторно

Симбол	Значење
	Шифра на серијата
	Погледнете го упатството за употреба
	Внимание
	Производител
	Содржи доволно за <i>n</i> тестови
	Контрола
	Рок на траење
	Ознака CE – Европска сообразност
	Ограничување на температурата
	Биолошки ризици
	Предупредување
	Земја на производство
	Овластен претставник во Швајцарија
	Увозник



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 Историја на ревизии

Дел	Опис на промената
Табела на симболи	Додадени се CH REP и симболите и дефинициите на увозникот во табелата за симболи. Додадени се CH REP и информации за увозникот со адреса во Швајцарија.
Историја на ревизии	Ажурирана е табелата Историја на ревизии.