

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Uputstvo za upotrebu

IVD CE

Obaveštenja o zaštitnim znakovima, patentima i autorskom pravu

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

Svi ostali zaštitni znakovi su vlasništvo njihovih vlasnika.

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

© 2014-2023 Cepheid.

Pogledajte 27 Istoriju revizija za opis promena.

Xpert[®] HPV

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Vlasničko ime

Xpert[®] HPV

2 Opšte prihvaćeni ili uobičajeni naziv

Xpert HPV test

3 Namena

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

Indikacije za Xpert HPV test:

- Xpert HPV test se može koristiti sa Papa uzorkom kako bi se procenilo prisustvo ili odsustvo visokorizičnih HPV tipova. Ove informacije, zajedno sa medicinskom istorijom pacijenta koju je procenio lekar, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smernicama, mogu se koristiti kao smernice za upravljanje pacijentom.
- Xpert HPV test se može koristiti sa Papa uzorkom kako bi se procenilo prisustvo ili odsustvo HPV genotipova 16 i 18/45. Ove informacije, zajedno sa medicinskom istorijom pacijenta koju je procenio lekar, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smernicama, mogu se koristiti kao smernice za upravljanje pacijentom.

4 Sažetak i objašnjenje

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

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

5 Princip postupka

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

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

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

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

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

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Priloženi materijal

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

Komplet sadrži sledeće:

Xpert HPV patrone sa integrisanim reakcionim epruvetama	10
<ul style="list-style-type: none"> • Zrno 1 i 2 (osušeno zamrzavanjem) • Pufer za reagens 	1 od svakog po patroni 2,0 ml po patroni
Pipete za prenos (1 ml)	10
CD	1
<ul style="list-style-type: none"> • Datoteke za definiciju analize (ADF) • Uputstva za uvoz ADF-a u GeneXpert softver • Uputstvo za upotrebu (uputstvo za korisnika) 	

Напомена

Listovi sa bezbednosnim podacima (SDS), dostupni su na www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com na kartici **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Напомена

Goveđi serumski albumin (BSA) u zrnima ovog proizvoda napravljen je i proizveden isključivo od goveđe plazme poreklom iz Sjedinjenih Država. Životinjama nije davan nijedan protein preživara ili drugi proteini životinjskog porekla; životinje su prošle ante- i post mortem testiranje. Tokom obrade nije bilo mešanja materijala sa drugim životinjskim materijalima.

6.2 Skladištenje i rukovanje

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

6.3 Materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni

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

7 Upozorenja i mere predostrožnosti

7.1 Opšte informacije

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

7.2 Prikupljanje uzorka, transport i skladištenje

• Prikupljanje uzorka

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

• Transport uzorka

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

• Skladištenje uzorka

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

7.3 Analiza/reagens

- Nemojte zamenjivati Xpert HPV reagens sa drugim reagensima.
- Nemojte otvarati poklopac Xpert HPV patrone dok ne budete spremni za dodavanje uzorka tokom testiranja.
- Nemojte koristiti patronu koja je pala nakon što ste je izvadili iz pakovanja.
- Nemojte protresati patronu. Protresanje ili ispuštanje patrone nakon otvaranja patrone može dovesti do nevažjećih rezultata.
- Nemojte postavljati nalepnicu za ID uzorka na poklopac patrone ili na nalepnicu sa bar-kodom.
- Nemojte koristiti patronu čija je reakciona epruveta oštećena.

- Svaka jednokratna Xpert HPV patrona koristi se za obradu jednog testa. Nemojte koristiti obrađene patrone.
- Nemojte koristiti patronu koja je oborena nakon dodavanja uzorka.
- Nosite čiste laboratorijske mantile i rukavice. Rukavice promenite između obrade svakog uzorka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme sa uzorcima ili kontrolama, temeljno očistite kontaminiranu oblast kućnim izbeljivačem na bazi hlora sa koncentracijom razblaženja 1:10, a zatim 70% etanolom ili 70% rastvorom izopropanola. Obrišite radne površine i sačekajte da se potpuno osuše pre nego što nastavite.

8 Opasnosti od hemikalija^{9,10}

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

9 Postupak

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

Важно **Započnite test u roku od 30 minuta od otvaranja poklopca patrone..**

9.1 Priprema patrone

Da biste dodali uzorak u Xpert HPV patronu:

1. Pribavite sledeće stavke:

- Xpert HPV patrona.
- Pipeta za prenos (priloženo). Linija na pipeti označava napunjenost od 1 ml.
- Uzorak prikupljen i obeležen na odgovarajući način.

2. Pregledajte test patronu na oštećenja. Ako je oštećena, nemojte je koristiti.

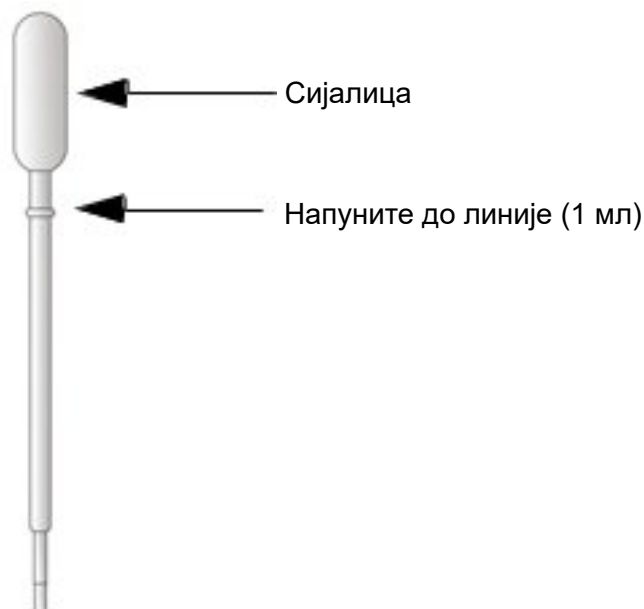
3. Otvorite poklopac patrone.

4. Pomešajte uzorak tako što ćete nežno okrenuti bočicu sa uzorkom gore-dole 8 do 10 puta, ili kratkim kontinuiranim mešanjem u vorteks mešalici u toku 5 sekundi i pri polovini brzine.

5. Otpakujte pipetu za prenos.

6. Otvorite poklopac bočice sa uzorkom, pritisnite balon pipete, uvedite pipetu u bočicu i otpustite balon kako biste napunili pipetu za prenos do linije od 1 ml. Pogledajte Slika 1. Pobrinite se za to da je pipeta napunjena bez mehurića vazduha.

Важно **Izbegavajte dodavanje prekomerne količine mukusa u patronu.**



Slika 1. Pipeta za prenos i oznaka za nivo napunjenosti

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



Slika 2. Slika 2. Xpert HPV patrona (pogled odozgo)

8. Zatvorite poklopac patrone.

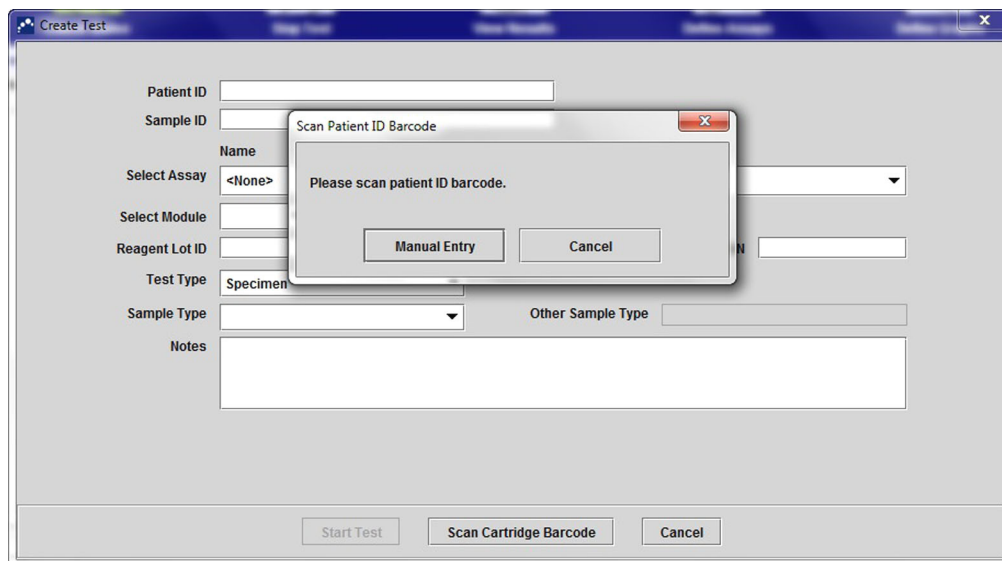
9.2 Započinjanje testa

Важно Pre započinjanja testa, uverite se da je datoteka za definiciju analize (ADF) za Xpert HPV test uvezena u softver. Ovaj odeljak navodi osnovne korake za izvođenja testa. Za detaljna uputstva, pogledajte GeneXpert Dx sistem priručnik za operatera ili GeneXpert Infinity sistem priručnik za operatera.

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

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

1. Uključite GeneXpert sistem instrumenata:
 - Ako koristite GeneXpert Dx instrument, prvo uključite instrument, a zatim uključite računar. Softver GeneXpert će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice za GeneXpert Dx softver na Windows® radnoj površini.
 - ili
 - Ako koristite GeneXpert Infinity instrument, uključite instrument. GeneXpert softver će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice Xpertise softver na Windows® radnoj površini.
2. Prijavite se na softver sistema instrumenta GeneXpert koristeći svoje korisničko ime i lozinku.
3. U prozoru GeneXpert sistem, kliknite na **Kreiraj test (Create test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite na **Nalози (Orders)** i **Nalog za test (Order Test)** (Infinity). Otvara se prozor Kreiraj test (Create Test). Pogledajte Slika 3.



Slika 3. GeneXpert Dx prozor Kreiraj test (Create Test)

4. Skenirajte ili unesite ID pacijenta (Patient ID) (opciono). Ako unosite ID pacijenta (Patient ID), pobrinite se da ID pacijenta (Patient ID) bude tačno upisan. ID pacijenta (Patient ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru View Results (Prikaz rezultata).
5. Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), pobrinite se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka (Sample ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru View Results (Prikaz rezultata) i svim izveštajima. Pojavljuje se dijalog Skeniraj patronu (Scan Cartridge).
6. Skenirajte barkod na Xpert HPV patroni. Otvara se prozor Kreiraj test (Create Test). Korišćenjem informacija sa barkoda, softver automatski popunjava sledeća polja: Izbor testa (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), serijski broj patrona (Cartridge SN) i datum isteka roka (Expiration Date).

Напомена

Ako bar-kod na Xpert HPV patroni nije skeniran, ponovite test sa novom patronom prateći postupak u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

Patient ID: P177834
 Sample ID: S23433

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

Test Type: Specimen
 Sample Type:
 Other Sample Type:
 Notes:
 Start Test Scan Cartridge Barcode Cancel

Slika 4. GeneXpert Dx prozor Kreiraj test (Create Test) sa padajućim menijem Izbor analize (Select Assay)

7. Iz padajućeg menija **Izbor analize (Select Assay)** (pogledajte Slika 4), izaberite odgovarajuću datoteku za definiciju analize (ADF) za naručeni HPV test.

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

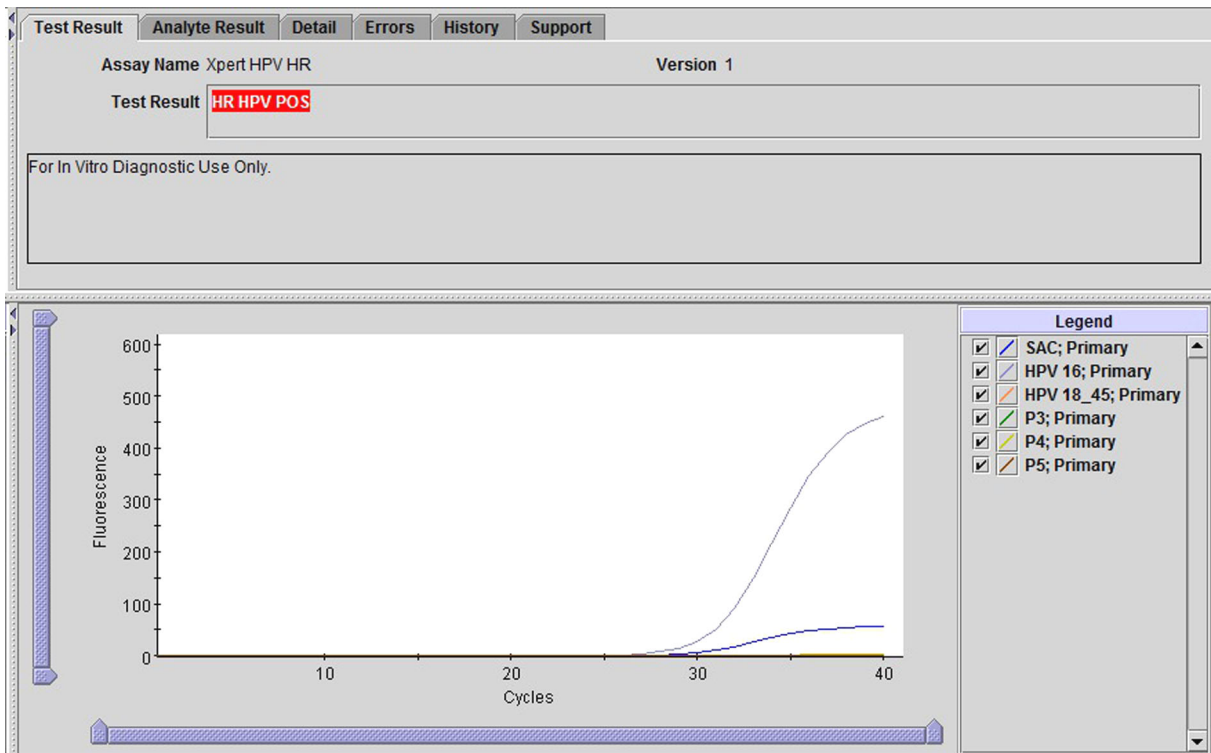
- Samo test na visokorizičnu HPV: Izaberite **Xpert HPV HR** izveštaje o pozitivnim ili negativnim sveukupnim rezultatima na prisustvo bilo kog od 14 detektovanih visokorizičnih HPV tipova. Primer je prikazan u Slika 5.
- HPV 16, 18/45 test genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV 16_18-45** izveštaje o pozitivnom ili negativnom rezultatu za:
 - HPV 16 i za
 - HPV 18 ili HPV 45 genotip.

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

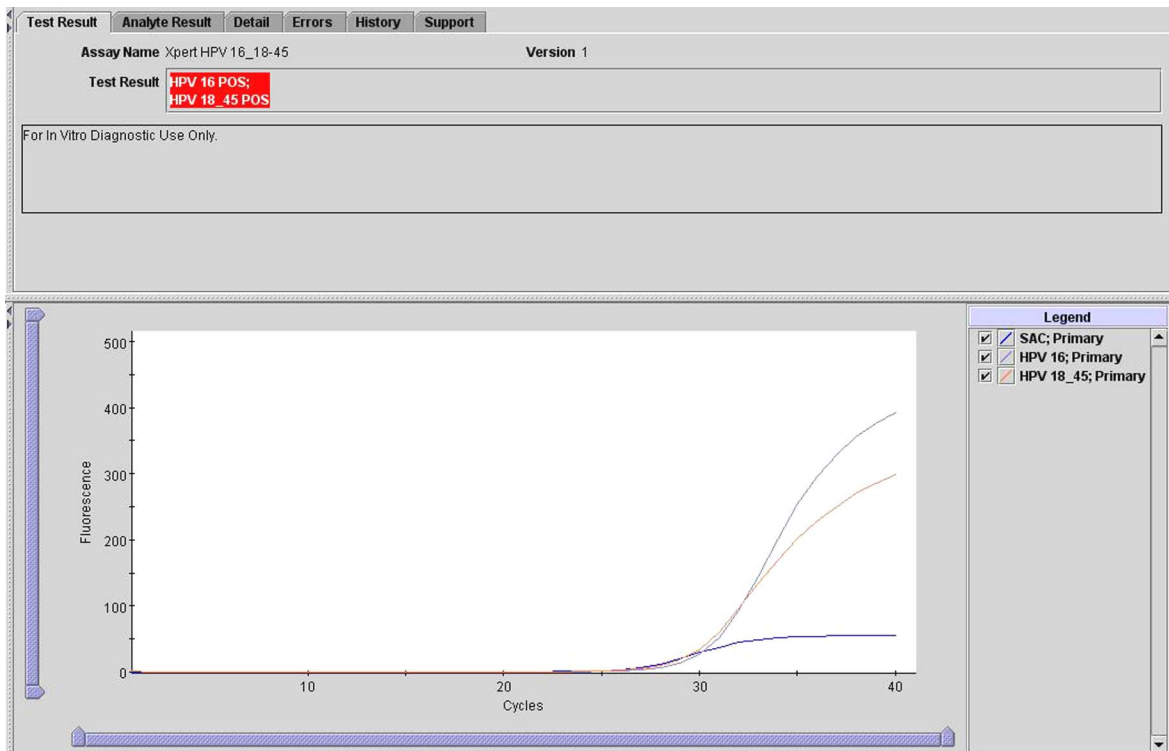
- Kombinovani visokorizični HPV test i test HPV genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV HR_16_18-45** izveštaje o pozitivnom ili negativnom rezultatu za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisustvo bilo kog od preostalih 11 visokorizičnih tipova kao „Ostalo HR HPV (Other HR HPV).” Primer je prikazan u Slika 7.

Напомена

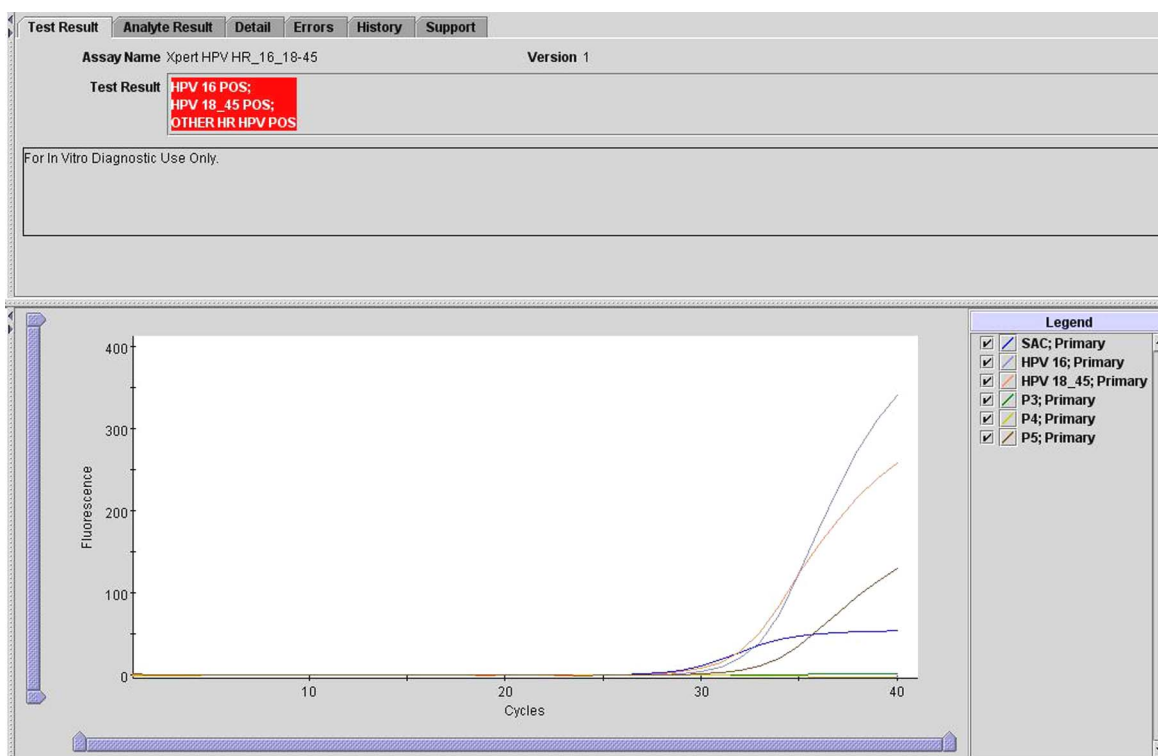
Kada se test započne, prikupljáće se samo rezultat odabrane analize u ovom koraku. Neprikupljeni podaci se ne mogu povratiti.



Slika 5. HPV HR pozitivna



Slika 6. HPV 16_18-45 pozitivna



Slika 7. HPV HR_16_18-45 pozitivna

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

ili

Za GeneXpert Dx instrument:

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

Напомена Vreme do rezultata iznosi približno 60 minuta.

10 Prikazivanje i štampanje rezultata

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

11 Kontrola kvaliteta

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

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

12 Tumačenje rezultata

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

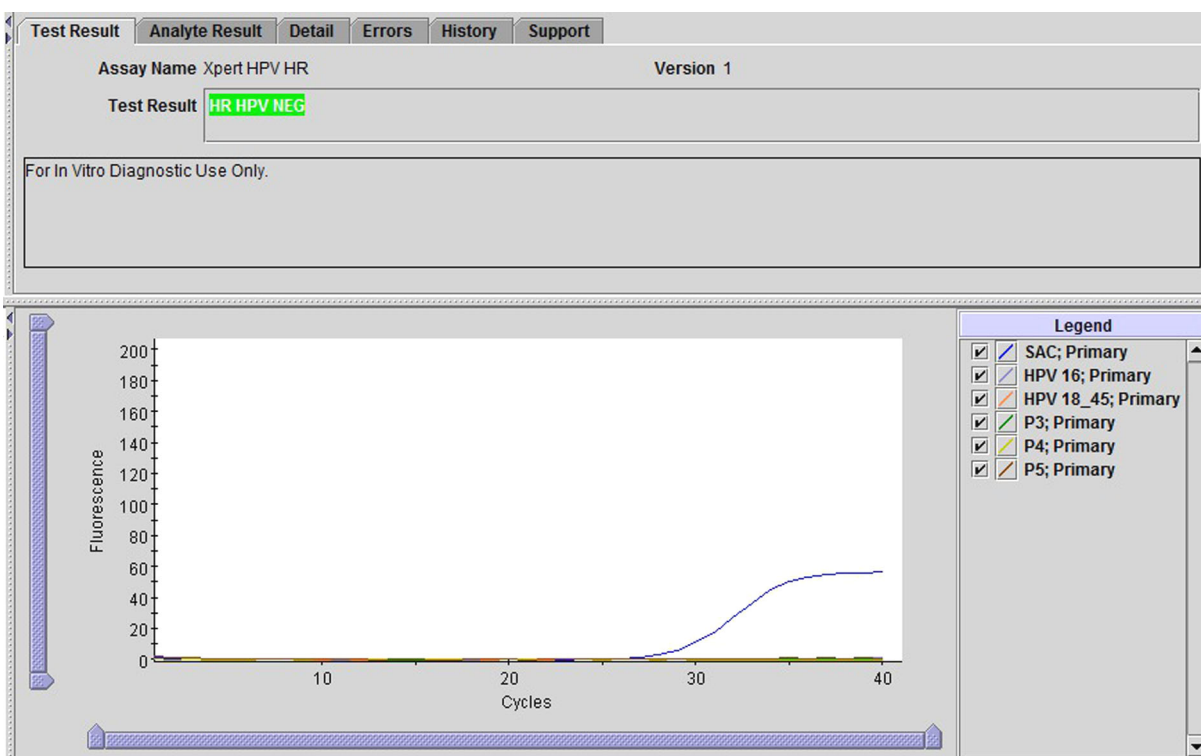
Напомена Kada se test započne, prikupljaće se samo rezultati odabranog testa.

Tabela 1. Xpert HPV rezultati i tumačenje

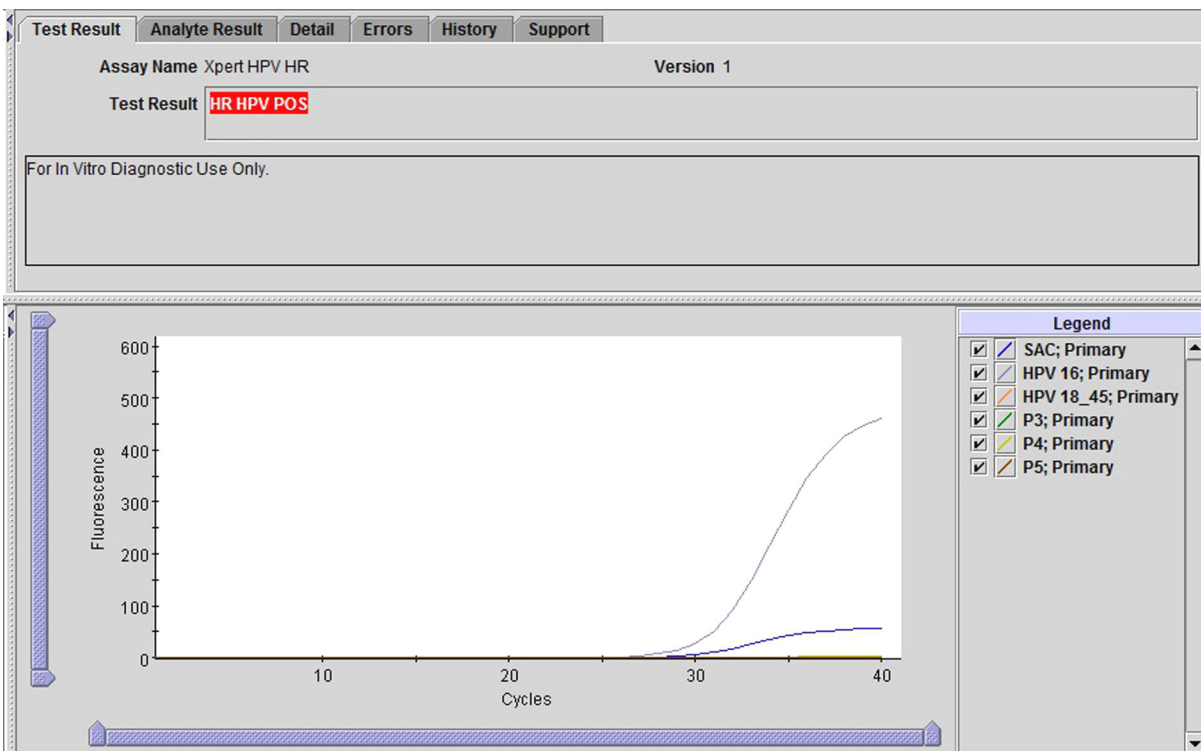
Rezultat	Tumačenje
HR HPV POZ. Pogledajte Slika 9.	Visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. <ul style="list-style-type: none"> • Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignirisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
HPV 16 POZ. (POS) Pogledajte Slika 11, Slika 13 i Slika 16.	HPV 16 DNK je detektovana kao pozitivna. <ul style="list-style-type: none"> • Ciljana HPV 16 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignirisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
HPV 18_45 POZ. (POS) Pogledajte Slika 14 i Slika 16.	HPV 18_45 DNK je detektovana kao pozitivna. <ul style="list-style-type: none"> • Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignirisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
OSTALE HR HPV POZ. (OTHER HR HPV POS) Pogledajte Slika 15 i Slika 16.	Ostala visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. <ul style="list-style-type: none"> • Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluoroscencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer ostala visokorizična HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
HR HPV NEG. (NEG) Pogledajte Slika 8.	Visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. <ul style="list-style-type: none"> • Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. • SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.

Rezultat	Tumačenje
HPV 16 NEG. (NEG) Pogledajte Sliku 10, Slika 12, Slika 14 i Slika 15.	HPV 16 DNK je ispod nivoa detekcije. <ul style="list-style-type: none"> ● Ciljana HPV 16 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. ● SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. ● PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
HPV 18_45 NEG. (NEG) Pogledajte Sliku 10, Slika 11, Slika 12, Slika 13 i Slika 15.	HPV 18-45 DNK je ispod nivoa detekcije. <ul style="list-style-type: none"> ● Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. ● SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. ● PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
OSTALE HR HPV NEG. (OTHER HR HPV NEG) Pogledajte Slika 12, Slika 13 i Slika 14.	Ostala visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. <ul style="list-style-type: none"> ● Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluoroscencije ispod podešenog praga. ● SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. ● PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Slika 17.	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. <ul style="list-style-type: none"> ● SAC: NEUSPEŠNO (FAIL); SAC nije u važećem opsegu i/ili je krajnja tačka fluoroscencije ispod podešenog praga. ● PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere sonde su uspešni.
GREŠKA (ERROR)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. <ul style="list-style-type: none"> ● SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● PCC: NEUSPEŠNO* (FAIL*); svi ili jedan od rezultata provere sonde je neuspešan. * Ako je provera sonde uspešna, grešku uzrokuje maksimalno prekoračenje pritiska koje prelazi prihvatljivi opseg ili kvar sistemske komponente.
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. NEMA REZULTATA (NO RESULT) znači da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primer, operater je zaustavio test koji je bio u toku ili je došlo do nestanka struje. <ul style="list-style-type: none"> ● HPV: NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● PCC: NP (nije primenjivo) (NA (not applicable))

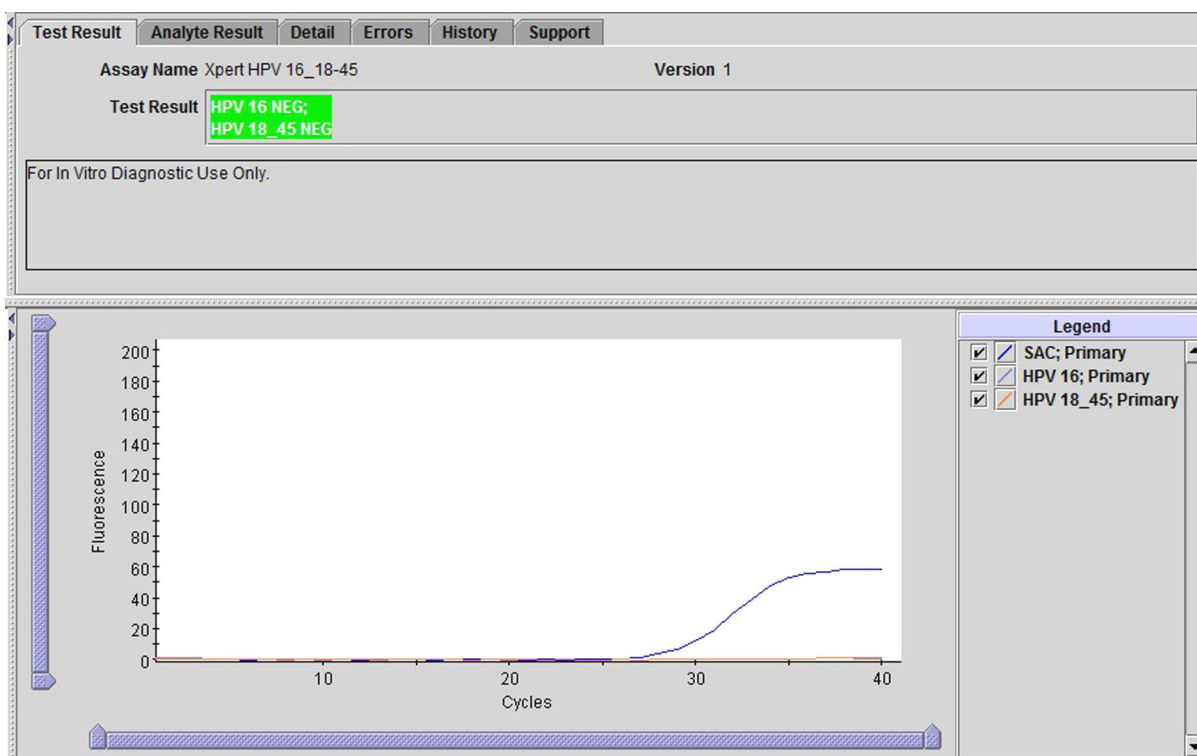
Напомена Ekran prikazan u ovom odeljku odražava primere pomoću tri testa. Slika 8 i Slika 9 koriste Xpert HPV HR, Slika 10 i Slika 11 koriste Xpert HPV 16_18-45, a Slika 12 do Slika 14 koriste Xpert HPV HR_16_18-45 iz padajućeg menija. (Pogledajte Odeljak 9.2. Započinjanje testa i padajući meni ilustrovan u Slika 4).



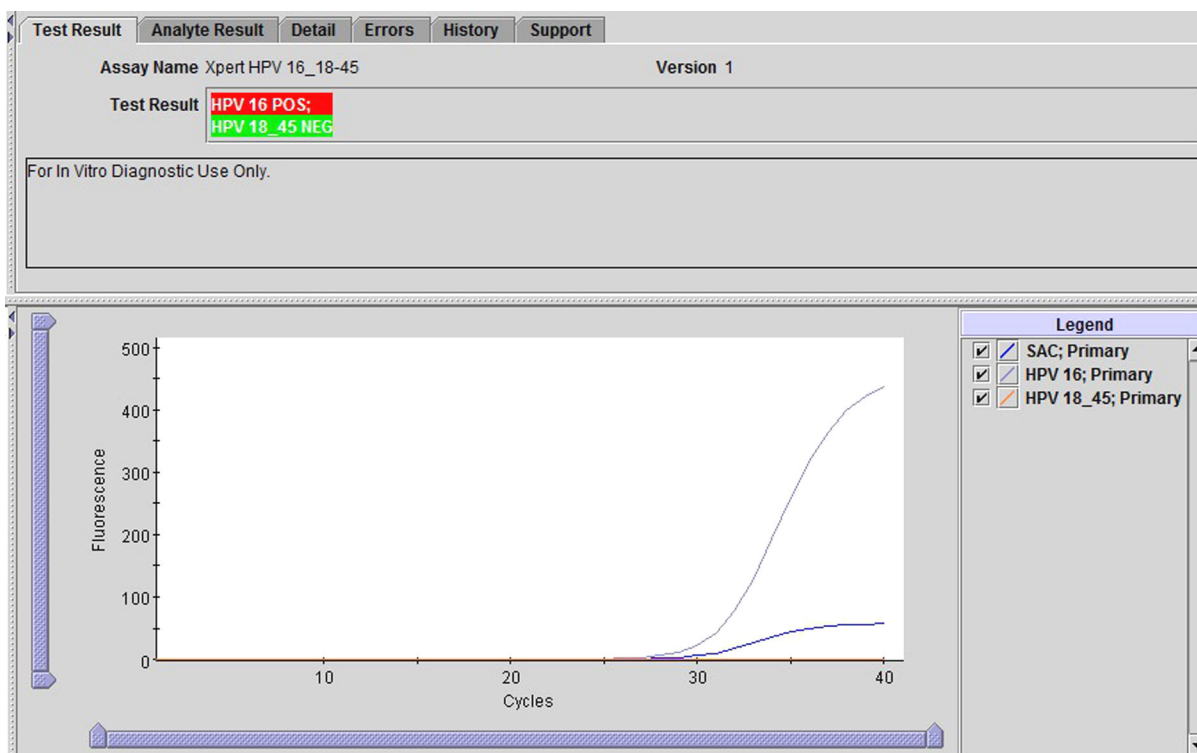
Slika 8. Visokorizična HPV negativna (rezultat pomoću Xpert HPV HR)



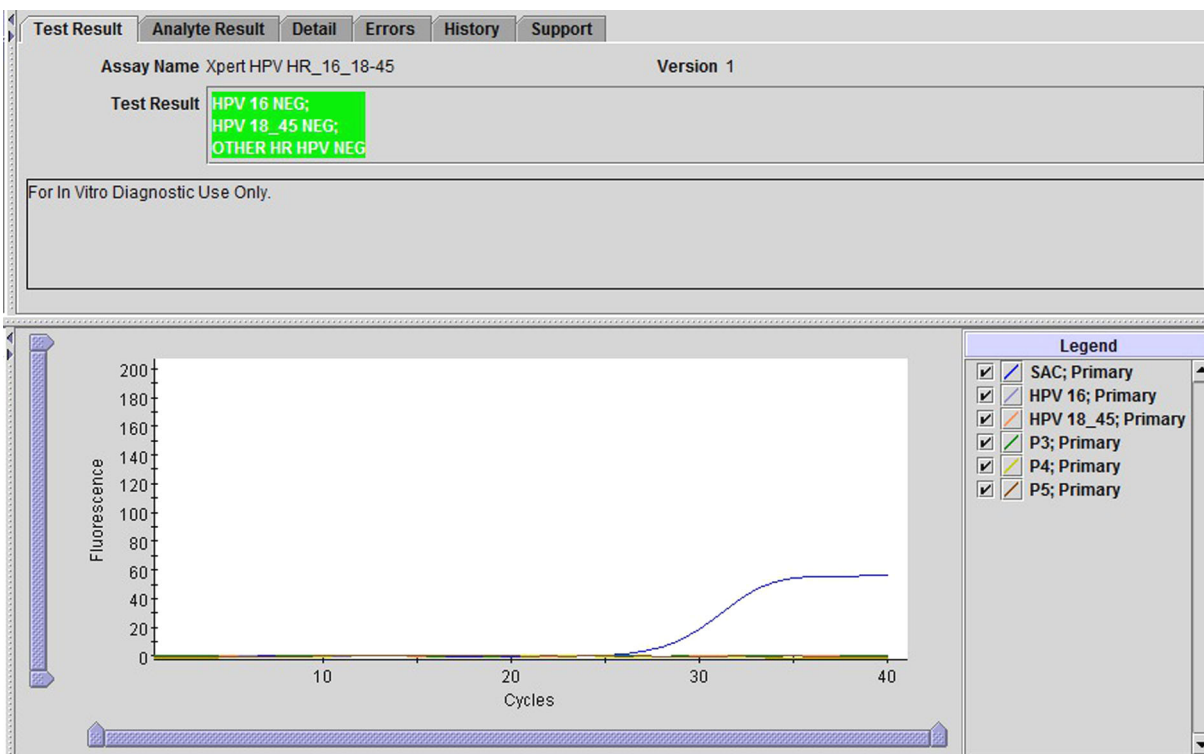
Slika 9. Visokorizična HPV pozitivna (rezultat pomoću Xpert HPV HR)



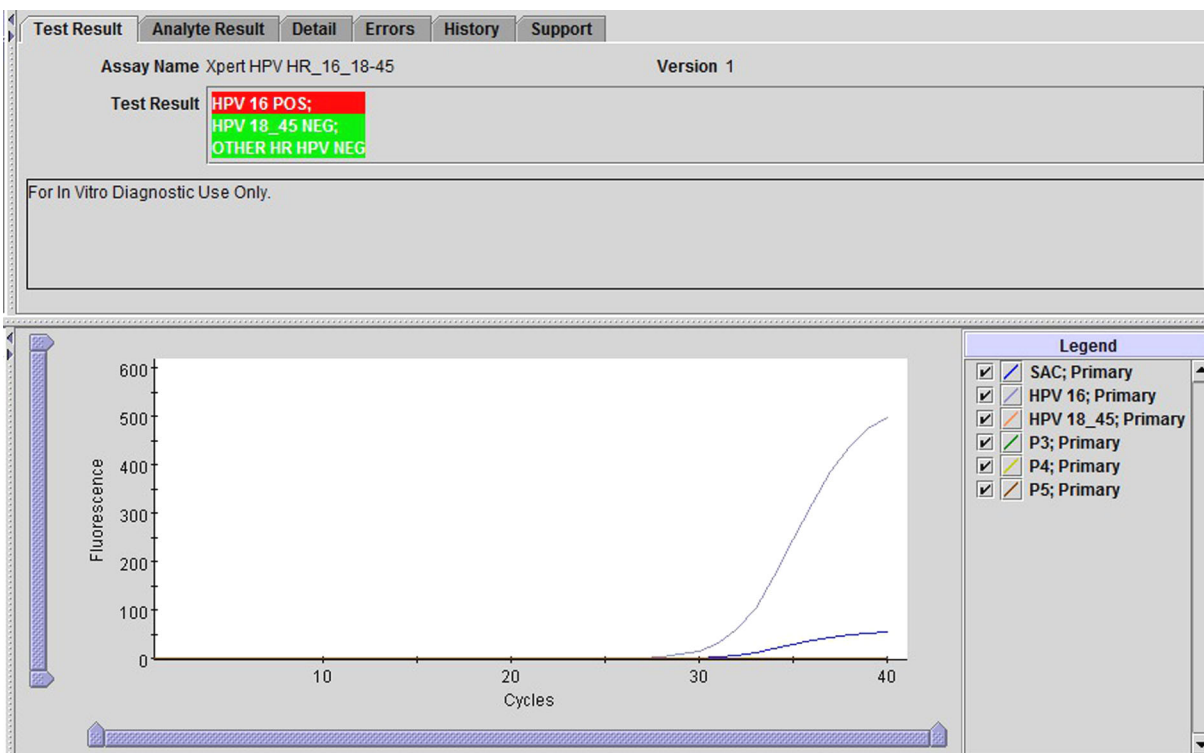
Slika 10. HPV 16 negativna; HPV 18-45 negativna (rezultat pomoću Xpert HPV 16_18-45)



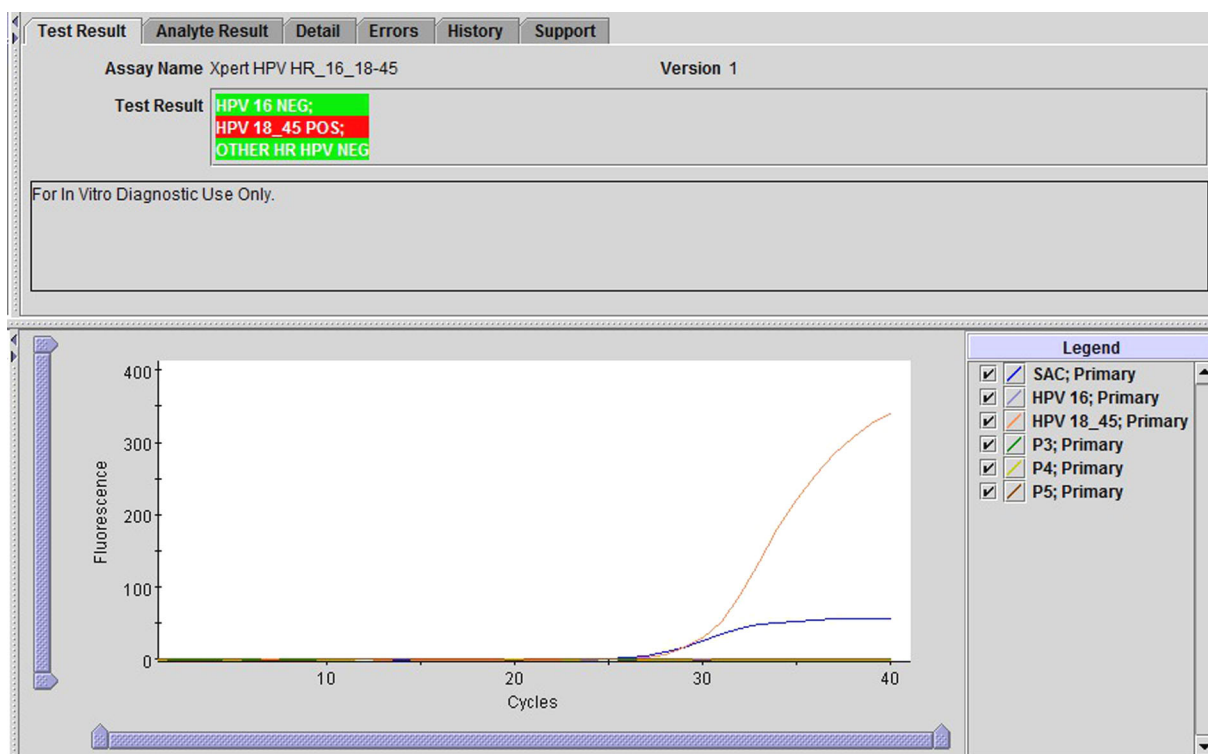
Slika 11. HPV 16 pozitivna; HPV 18-45 negativna (rezultat pomoću Xpert HPV 16_18-45)



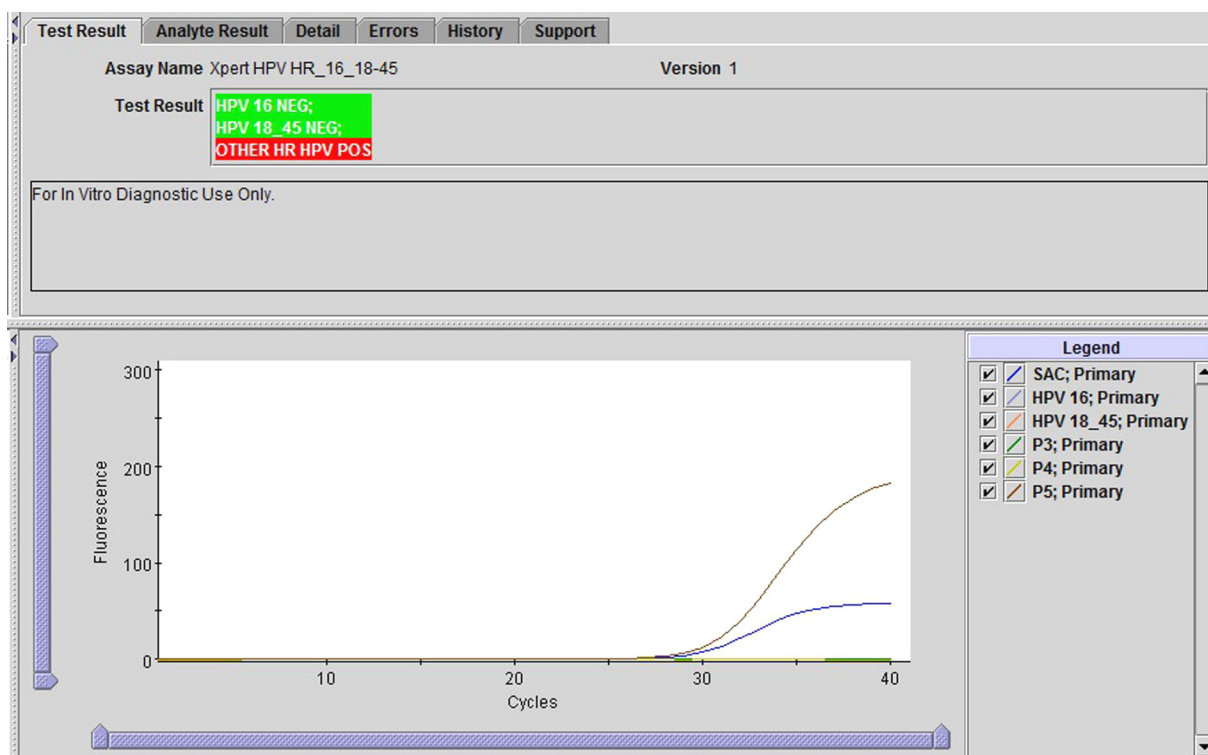
Slika 12. HPV 16 negativna; HPV 18-45 negativna; Ostala visokorizična HPV negativna (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



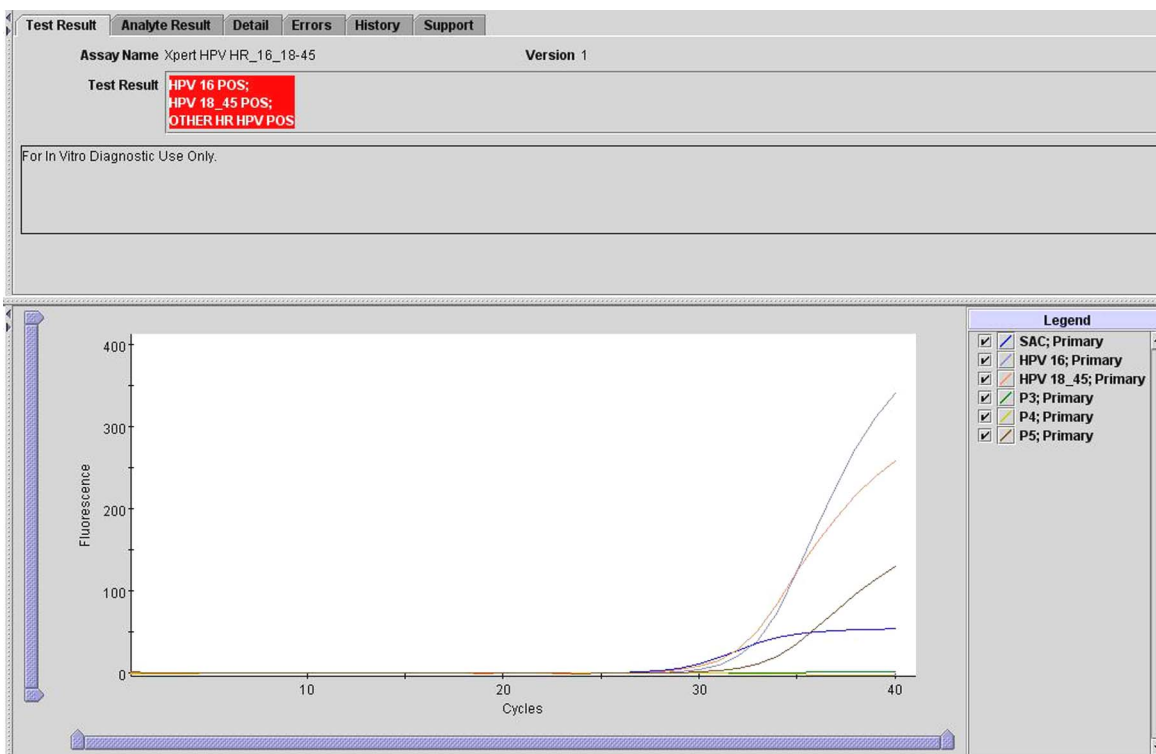
Slika 13. HPV 16 pozitivna; HPV 18-45 negativna; Ostala visokorizična HPV negativna (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



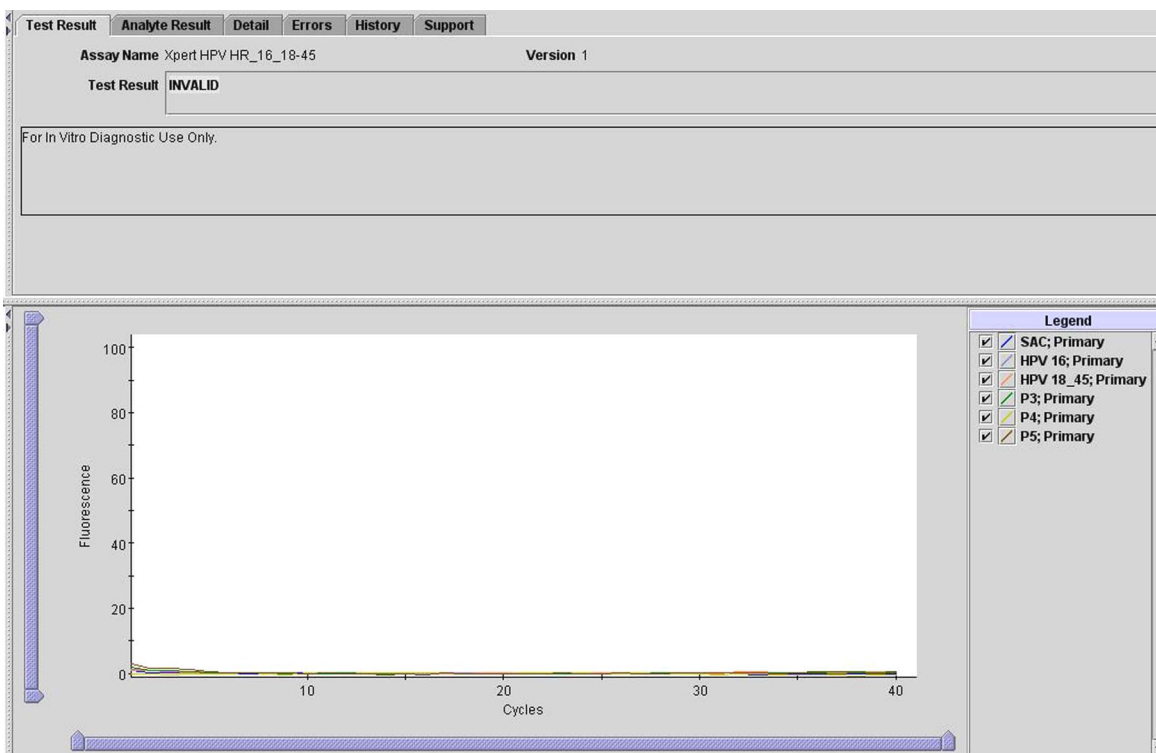
Slika 14. HPV 16 negativna; HPV 18-45 pozitivna; Ostala visokorizična HPV negativna (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 15. HPV 16 negativna; HPV 18-45 pozitivna; Ostala visokorizična HPV negativna (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



Slika 16. HPV 16 pozitivna; HPV 18-45 pozitivna; Ostala visokorizična HPV pozitivna (rezultat pomoću Xpert HPV HR_16_18-45)



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

13 Razlozi za ponavljanje testa

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

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

14 Postupak ponovnog testiranja

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

15 Ograničenja

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

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

16 Kliničke performanse

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

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

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

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

	Xpert HPV test (uzorak A) ^b	Xpert HPV test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Negativna prediktivna vrednost	(182/192) 94,8% (90,6 – 97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2 – 97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7 – 98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3 – 96,3%)

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

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

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

d n = 564.

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

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

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

	Xpert HPV test (uzorak A) ^b	Xpert HPV test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Osetljivost	(68/72) 94,4% (86,4 – 98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6 – 98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6 – 99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5 – 93,3%)
Specifičnost	(187/465) 40,2% (35,7 – 44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6 – 45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9 – 41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9 – 48,9%)
Pozitivna prediktivna vrednost	(68/346) 19,7% (15,6 – 24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6 – 24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0 – 23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0 – 23,7%)
Negativna prediktivna vrednost	(187/191) 97,9% (94,7 – 99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0 – 99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3 – 99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0 – 97,9%)

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

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

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

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

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

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

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

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

Starosna grupa	Papa A		Papa B	
	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
20–29	95,7% (85,5 – 99,5)	25,8% (19,1 – 33,4)	95,7% (85,5 – 99,5)	32,1% (24,9 – 39,9)
30–39	91,7% (77,5 – 98,2)	46,4% (38,3 – 54,6)	94,6% (81,8 – 99,3)	44,3% (36,4 – 52,4)
40–49	88,9% (65,3 – 98,6)	44,8% (32,6 – 57,4)	88,9% (65,3 – 98,6)	45,8% (34,0 – 58,0)
50–59	71,4% (29,0 – 96,3)	62,8% (46,7 – 77,0)	71,4% (29,0 – 96,3)	64,4% (48,8 – 78,1)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

Tabela 5. Performanse Xpert HPV testa naspram \geq CIN3 bolesti, po starosnoj grupi

Starosna grupa	Papa A		Papa B	
	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
20–29	96,7% (82,8 – 99,9)	23,8% (17,7 – 30,9)	100% (88,4 – 100)	30,1% (23,4 – 37,5)
30–39	90,9% (70,8 – 98,9)	43,1% (35,5 – 51,0)	91,3% (72,0 – 98,9)	40,7% (33,3 – 48,4)
40–49	92,9% (66,1 – 99,8)	43,7% (31,9 – 56,0)	92,9% (66,1 – 99,8)	44,7% (33,3 – 56,6)
50–59	100% (39,8 – 100)	62,2% (46,5 – 76,2)	100% (39,8 – 100)	63,8% (48,5 – 77,3)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

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

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

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

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

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^a	3,438	90,4% (87,9 – 92,6%)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
Starost 20–29	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)
Starost 30–60	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)
Normalna citologija	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)
Normalna > citologija	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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

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

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

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^a	3,313	84,5% (81,5 – 87,1%)	96,3% (95,5 – 97,0%)	93,9% (93,0 – 94,7%)	0,81 (0,79 – 0,84)
Starost 20–29	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)
Starost 30–60	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)
Normalna citologija	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)
Normalna > citologija	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 Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

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

Tabela 8. HPV pozitivnost prema metodi i citološkom statusu

Kategorija (UK/SAD)	Xpert HPV test			Uporedna metoda 1			Uporedna metoda 2		
	Ukupno	Poz.	% poz.	Ukupno	Poz.	% poz.	Ukupno	Poz.	% poz.
Normalno / NILM	3,003	383	12,8	2,968	363	12,2	2,882	366	12,7
Granično / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Niskogradna diskarioza (blaga) / LSIL ^a	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Visokogradna diskarioza (umerena) / HSIL ^b	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Visokogradna diskarioza (teška) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Ostalo	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Ukupno	3,456	691	20,0	3,419	668	19,5	3,339	695	20,8

^a Niskogradna skvamozna intraepitelna lezija.

^b Visokogradna skvamozna intraepitelna lezija.

Podskup [249/3538 (7,8%)] uzoraka uključenih u ovu studiju je prethodno tretiran glacijalnom sirćetnom kiselinom (GAA) pre HPV procene pomoću Xpert HPV testa i uporednih metoda. Jedan centar je koristio modifikovanu verziju komercijalne metodologije [71/1169 (6,1%)]]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), dok su druga dva centra koristila laboratorijski razvijene procedure, zasnovane na Espositis metodi [153/1170 (13,1%), odnosno 25/1198 (2,1%)].¹¹⁻¹³ Xpert HPV test demonstrira dobro poklapanje u odnosu na uporedne metode, nezavisno od statusa prethodnog tretiranja sa GAA. Pogledajte Tabela 9 i Tabela 10.

Tabela 9. Poklapanje između Xpert HPV testa i uporedne metode 1 u uzorcima koji su prethodno tretirani sa GAA^a

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

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

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
----------------------	---	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	------------------

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

17 Granica detekcije

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

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

17.1 HPV pozitivne ćelijske linije

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

17.2 HPV DNK plazmidi

Granica detekcije (LoD) za 14 visokorizičnih HPV DNK plazmida, potvrđena je sa minimumom od 60 replikata pomoću dva operatera i tri serije reagenasa. Testovi su izvedeni u različitim danima. Nivo (u kopijama po PCR reakciji) na kom je sveukupna tačna stopa pozitivnosti statistički veća od 95% pulovanih za tri serije reagenasa, određena je za svaki od HPV DNK plazmida (Tabela 12).

Tabela 11. Granica detekcije: HPV pozitivne ćelijske linije

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

Tabela 12. Granica detekcije: HPV DNK plazmidi

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

18 Preciznost analize i reproducibilnost

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

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

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

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

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

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

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Pulovani klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Pulovani klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Pulovani klinički uzorak (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (negativan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

^a Poklapanje za negativne i visoko negativne uzroke prikazano je kao % negativnih; nisko i umereno poklapanje pozitivnih uzoraka prikazano je kao % pozitivnih.

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

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

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

^a NA ukazuje na nedovoljno kontinuiranih podataka za izvođenje ANOVA analize.

^b Rezultati sa Ct vrednostima koji nisu nula od 144.

19 Analitička specifičnost

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

Tabela 15. Panel analitičke specifičnosti

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

^a elementarna tela.

20 Ometajuće supstance

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

Tabela 16. Potencijalno ometajuće supstance

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

21 Prenošenje kontaminacije

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

22 Reference

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Pogledajte poslednje izdanje.)

7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Pogledajte poslednje izdanje.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 16. decembra 2006. o klasifikacionom označavanju i pakovanju supstanci i smeša koja menja i ukida Listu izjava o predostrožnosti, Direktiva 67/548/EEZ i 1999/45/EZ (izmena Uredbe (EZ) Br. 1907/2006).
10. Standardi zaštite na radu i zdravlja, Prenos informacija o opasnostima, toksičnim i opasnim supstancama (26. marta 2012.)(29 C.F.R., pt. 1910, podtačka Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In Clinical Cytopathology. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodagnosis. 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 Lokacije sedišta kompanije Cepheid

Sedišta kompanije

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Sedišta u Evropi

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Tehnička pomoć




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















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

Kontakt informacije	
Sjedinjene Države	Francuska
Telefon: + 1 888 838 3222	Telefon: + 33 563 825 319
Adresa e-pošte: techsupport@cepheid.com	Adresa e-pošte: support@cepheideurope.com

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

25 Tabela simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostičko medicinsko sredstvo
	Ne koristiti ponovo

Simbol	Značenje
	Serijski kod
	Pogledajte uputstvo za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Sadrži dovoljno za n testova
	Kontrola
	Rok upotrebe
	CE oznaka – Evropska usklađenost
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Zemlja proizvodnje
	Ovlašćeni predstavnik u Švajcarskoj
	Uvoznik



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Istorija revizija

Odeljak	Opis promene
Tabela simbola	Dodati simboli za CH REP i uvoznika i definicije u tabeli simbola. Dodate informacije o CH REP i uvozniku sa adresom u Švajcarskoj.
Istorija revizija	Tabela sa istorijom revizija je ažurirana.