

# Xpert<sup>®</sup> HPV v2

**REF** GXHPV2-CE-10

Упутство за употребу

**CE** 2797 **IVD**

### **Заштитни знак, патенти и изјаве о ауторским правима**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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.

#### **© 2024 Cepheid.**

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheid logotip, GeneXpert<sup>®</sup> i Xpert<sup>®</sup> 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.

#### **© 2024 Cepheid.**

Опис промена потражите у Историји ревизија.

# Хpert® HPV v2

Искључиво за *in vitro* дијагностичку употребу.

## 1 Власнички назив

Хpert® HPV v2

## 2 Често или уобичајено име

Хpert HPV v2

## 3 Намена

### 3.1 Предвиђена намена

Тест Хpert® HPV v2, који се обавља на системима GeneХpert®, је аутоматизован, квалитативан, *in vitro* тест за откривање региона Е6/Е7 ДНК генома вируса из високоризичног хуманог папилома вируса (ХПВ) у узорцима пацијената. Тест спроводи мултиплексну амплификацију циљне ДНК помоћу ланчане реакције полимеразе (енгл. Polymerase Chain Reaction, PCR) у реалном времену 14 типова високоризичног ХПВ-а у једној анализи. Хpert HPV v2 посебно идентификује типове ХПВ 16 и ХПВ 18/45 у два различита канала откривања и даје извештај о 11 других високоризичних типова (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) у оквиру обједињеног резултата. Узорци су ограничени на ћелије грлића материце прикупљене у PreservCyt® раствору (Hologic Corp.). Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору који су претходно третирани глацијалном сирћетном киселином (GAA) ради лизе вишка црвених крвних зрнаца за цитолошки преглед такође су потврђени за употребу са тестом Хpert HPV v2.

- Тест Хpert HPV v2 се може користити са Папа узорком за процену присуства или одсуства генотипова 16 и 18/45 и других високоризичних генотипова ХПВ-а код одраслих жена код којих постоји повећани ризик од настанка рака грлића материце или имају болест високог степена.
- Тест Хpert HPV v2 се може користити као примарни скрининг тест прве линије за идентификацију одраслих жена које су под повећаним ризиком од развоја рака грлића материце или присуства болести високог степена.

Ове информације, заједно са лекарском проценом пацијентове историје болести, другим факторима ризика и стручним смерницама, могу се користити за збрињавање пацијента.

### 3.2 Предвиђени корисник/окружење

Тест Хpert HPV v2 је намењен да га обављају здравствени радници обучени за употребу теста. Овај тест је намењен за употребу у лабораторији.

## 4 Сажетак и објашњење

Упорна инфекција ХПВ вирусом високог ризика је главни узрок карцинома грлића материце и претеча је цервикалне интраепителијалне неоплазије (енгл. cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Присуство ХПВ вируса учествује у више од 99% карцинома грлића материце широм света. Процењује се да је ХПВ вирус одговоран за више од 90% карцинома грлића материце.<sup>1</sup> ХПВ је мали вирус са дволанчаним ДНК, без омотача, са геномом од приближно 8.000 нуклеотида. Постоји више од 150 различитих типова ХПВ вируса и око 40 типова ХПВ вируса који могу да инфицирају хуману аногениталну слузокожу.<sup>2</sup> Међутим, само подскуп од приближно 14 ових типова сматра се високоризичним у погледу настанка карцинома грлића материце и његових прекурсорских лезија. Недавна открића

сугеришу да би скрининг тестови и протоколи засновани на ДНК високоризичног ХПВ-а специфични за конкретни тип требало да се фокусирају на ХПВ типове 16, 18 и 45.<sup>3</sup> Глобално гледајући, ХПВ типови 16, 18 и 45 пронађени су у 75% свих сквамозних карцинома и утврђено је да су повезани са приближно 80% свих инвазивних карцинома грлића материце.<sup>4,5</sup>

**Напомена** У овој публикацији „ХПВ“ или „HR HPV“ означавају „ХПВ високог ризика“, осим ако није другачије назначено.

## 5 Принцип поступка

Тест Хpert HPV v2 је аутоматизовани тест за квалитативну детекцију и диференцијацију ДНК ХПВ вируса. Тест се изводи на системима инструмента Cepheid GeneXpert®.

GeneXpert системи инструмента аутоматизују и интегришу обраду узорка, екстракцију и амплификацију нуклеинске киселине и детекцију циљних секвенци у клиничким узорцима коришћењем PCR анализе у реалном времену. Системи се састоје од инструмента, персоналног рачунара и претходно инсталираног софтвера за извршавање тестова и преглед резултата. За коришћење система потребни су GeneXpert кертрици за једнократну употребу који садрже PCR реагенсе и обављају процесе издвајања узорка и PCR анализе. Пошто су кертрици самостални, унакрсна контаминација између узорка је сведена на најмању могућу меру. Целовити опис система потражите у одговарајућем *Упутству за оператера система GeneXpert Dx* или *Приручнику за оператера система GeneXpert Infinity*.

Тест Хpert HPV v2 укључује реагенсе за откривање високоризичних ХПВ вируса. Тест Хpert HPV v2 осмишљен је за употребу са узорцима грлића материце прикупљеним у PreservCyt раствору помоћу медицинског средства налик метлици или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле. Могу се користити и узорци грлића материце претходно третирани одређеним методама глацијалне сирћетне киселине (GAA). Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору су потврђени за употребу са тестом Хpert HPV v2. Пратите упутства произвођача која се односе на прикупљање узорка грлића материце.

Контрола адекватности узорка (енгл. Sample Adequacy Control, SAC) и контрола провере сонде (енгл. Probe Check Control, PCC) се такође налазе у кертрици. SAC реагенси откривају присуство једне копије хуманог гена и прате да ли узорак садржи адекватан број хуманих ћелија да би се извршила квалитативна процена ХПВ статуса. PCC проверава рехидратацију реагенса, пуњење PCR епрувете у кертрици, целовитост сонде и стабилност боје.

Тест Хpert HPV v2 садржи прајмере и сонде за детекцију специфичних генотипова или обједињене резултате на следећи начин: „SAC“ за контролу адекватности узорка, „HPV 16“ за ХПВ 16, „HPV 18\_45“ за обједињени резултат ХПВ 18/45, „P3“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 31, 33, 35, 52 или 58, „P4“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 51 или 59, и „P5“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 39, 56, 66 или 68.

## 6 Reagensi i instrumenti

### 6.1 Материјали који се испоручују

Комплет Хpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) садржи довољно реагенса за обраду 10 узорка за контролу квалитета и/или узорка.

Комплет садржи следеће:

Хpert HPV v2 кертрици		10
Компонента/реагенс	Активни састојак	Количина
Куглице (осушене замрзавањем)	Таq ДНК полимераза < 50 Ј/куглица	2 по кертрицу
	Прајмери и сонде < 0,001%	
	dNTPs < 0,05%	
	Прајмери и сонде < 0,001%	
	Стабилизатор протеина < 0,5% (говеђег порекла)	
Реагенс	Средство за хелацију < 0,05%	2 ml по кертрицу
	Tris пуфер < 0,5%	
	Детерцент < 0,2%	
	Со 1 < 0,3%	
	Амонијум сулфат < 0,3%	
	Со 2 < 0,1%	

Комплет садржи следеће састојке:

#### Компоненте комплекта

Пипете за пренос од 1 ml за једнократну употребу

1 врећица од  
10 комада по  
комплету

CD

1 по комплекту

- Датотеке дефиниције теста (ADF)
- Упутства за увоз ADF датотека у GeneXpert софтвер
- Упутство за употребу (IFU)

#### Напомена

Безбедносни листови (енгл. Safety Data Sheets, SDS) доступни су на адреси [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) или [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) под картицом **SUPPORT** (Подршка).

#### Напомена

Протеински стабилизатор (говеђег порекла) у куглицама овог производа израђен је и произведен искључиво од говеђе плазме из Сједињених Америчких Држава. Животиње нису храњене протеинима преживара или другим животињским протеинима; животиње су прошле анте- и постмортем тестирање. Током обраде није дошло до мешања материјала са другим животињским материјалима.

## 6.2 Складиштење и руковање

- Чувајте кертрице теста Хpert HPV v2 на температури од 2–28 °C до датума истека рока трајања наведеног на етикети.
- Не отварајте поклопац кертрица док не будете спремни да обавите тест.
- Не користите кертриц који је исцурео.
- Не користите кертриц који је претходно био замрзнут.
- Не користите кертриц након истека рока трајања.

### 6.3 Потребан материјал који се не испоручује

- Узорак грлића материце сакупљен у раствору PreservCyt помоћу медицинског средства налик метлици или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле
- GeneХpert Dx System или GeneХpert Infinity System (каталoшки број варира у зависности од конфигурације): Инструмент GeneХpert, рачунар са власничким софтвером GeneХpert верзије 4.3 или новијом (GeneХpert Dx System) или Хpertise 6.1 или новији (GeneХpert Infinity System), скенер бар-кода и одговарајући приручник за оператера система GeneХpert.
- Штампач (Ако вам је потребан штампач, обратите се техничкој подршци компаније Serheid да бисте организовали куповину препорученог штампача.)
- Избелјивач или натријум хипохлорит
- Етанол или денатурисани етанол

## 7 Упозорења и мере опреза

- Искључиво за *in vitro* дијагностичку употребу.
- Патогени микроорганизми, укључујући вирусе хепатитиса и вирус хумане имунодефицијенције (ХИВ), могу бити присутни у клиничким узорцима. Третирајте све биолошке узорке, укључујући коришћене кертрице, као да су у стању да пренесу инфективне агенсе. Пошто је често немогуће знати који би могао бити заразан, за све биолошке узорке треба предузети стандардне мере опреза. Смернице за руковање узорцима су доступне од америчког Центра за контролу и превенцију болести (Center for Disease Control and Prevention) и Института за клиничке и лабораторијске стандарде (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>6,7</sup>
- Пратите безбедносне процедуре своје установе за рад са хемикалијама и руковање биолошким узорцима.
- Требало би сматрати да биолошки узорци, медицинска средства за пренос и коришћени кертрици могу да пренесу инфективне агенсе који захтевају стандардне мере предострожности. Придржавајте се еколошких процедура своје институције за правилно одлагање коришћених кертрица и неискоришћених реагенса. Ови материјали могу имати карактеристике опасног хемијског отпада који захтева посебне националне или регионалне процедуре одлагања. Ако национални или регионални прописи не дају јасне смернице о правилном одлагању, биолошке узорке и коришћене кертрице треба одложити у складу са смерницама СЗО [Светске здравствене организације] за руковање медицинским отпадом и одлагање.
- Препоручује се добра лабораторијска пракса и мењање рукавица између руковања узорцима пацијената како би се избегла контаминација узорака.
- Не замењујте Хpert HPV v2 реагенсе другим реагенсима.
- Не отварајте поклопац Хpert HPV v2 кертрица осим када додајете узорак.
- Немојте користити кертриц који је испао након што сте га извадили из паковања.
- Не тресите кертриц. Протресање или испуштање кертрица након отварања кертрица може дати неважеће резултате.
- Не стављајте налепницу ИД узорка на поклопац кертрица или на налепницу са бар кодом.
- Немојте користити кертриц који има оштећену реакциону епрувету.
- Сваки Хpert HPV v2 кертриц за једнократну употребу користи се за обраду једног теста. Немојте поново користити обрађене кертрице.
- Пипета за једнократну употребу се користи за пренос једног узорка. Немојте поново користити истрошене пипете за једнократну употребу.
- Немојте користити кертриц који је преврнут након додавања узорка.
- Носите чисте лабораторијске мантиле и рукавице. Замените рукавице између обраде сваког узорка.
- У случају контаминације радног простора или опреме узорцима или контролама, контаминирано подручје темељно очистите разблаженим кућним избелјивачем са хлором или натријум хипохлоритом концентрације 1:10, а затим 70% раствором етанола или 70% раствором изопропанола. Радне површине потпуно осушите брисањем пре него што наставите.
- Требало би предузети одговарајуће мере безбедности у случају прскања до којег може доћи коришћењем избелјивача и саветује се адекватно испирање очију или испирање коже у одговарајућим установама.
- За упутства за чишћење и дезинфекцију система инструмената, потражите у одговарајућем Приручнику за оператера система GeneХpert Dx или Приручнику за оператера система GeneХpert Infinity.

## 8 Хемијска опасност<sup>9,10</sup>

Састојци се не сматрају опасним према ЕУ директивама или прописима за класификацију и обележавање супстанци или смеша или Глобалном систему хармонизације за класификацију и обележавање супстанци или смеша.

## 9 Прикупљање, транспорт и складиштење узорак

### • Прикупљање узорак

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору су потврђени за употребу са тестом Хpert HPV v2. Пратите упутства произвођача која се односе на прикупљање узорак грлића материце.

### • Транспорт узорак

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору могу се транспортовати на температури од 2–30 °C. Транспорт узорак грлића материце мора бити у складу са државним, савезним и локалним прописима за транспорт етиолошких агенаса.

### • Складиштење узорак

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору могу се чувати на температури од 2–30 °C до шест месеци након датума узимања.

## 10 Процедура

**Важно** Започните тест у року од 30 минута од додавања узорка у кертриц.

### 10.1 Припрема узорка

Након мешања узорка из грлића материце, пипетом пренесите најмање 1 ml узорка директно у кертриц теста (погледајте одељак 12.2).

- Узорак из грлића материце промешајте тако што ћете нежно обртати бочицу са узорком од 8 до 10 пута, или кратко мешати вртложном мешалицом на пола брзине непрекидно у трајању од 5 секунди.

### 10.2 Припрема кертрица

**Важно** Започните тест у року од 30 минута од додавања узорка у кертриц.

1. Носите заштитне рукавице за једнократну употребу.
2. Прегледајте кертриц за тестирање у погледу оштећења. Ако је оштећен, немојте га користити.
3. Кертриц са етикетом са идентификацијом узорка.
4. Отворите поклопац кертрица теста.
5. Додајте узорак у кертриц теста.

**Напомена** Не уклањајте танку пластичну фолију која прекрива унутрашњи прстен кертрица.

- Пипетом за пренос која представља део комплекта (слика 1), отворите поклопац бочице са узорком, одмотајте пипету за пренос, стисните мехур пипете за пренос, уметните пипету у бочицу и отпустите мехур да бисте напунили пипету за пренос до линије од 1 ml (слика 1). Постарајте се за то да је пипета напуњена и да нема мехурића ваздуха. Избаците садржај пипете у комору за узорке кертрица (слика 2).

**Важно** Избегавајте додавање превише служи у кертриц.



**Slika 1. Пипета за пренос и ознака пуњења**



**Slika 2. Xpert HPV v2 кертриц (приказ одозго)**

6. Затворите поклопац кертрица. Уверите се да је поклопац чврсто на месту.

### 10.3 Увоз датотека дефиниције теста

**Важно**

Пре него што започнете тест, постарајте се за то да су датотеке дефиниције теста Хpert HPV v2 (енгл. Assay Definition File, ADF) увезене у софтвер.

Тест Хpert HPV се може конфигурирати тако да подразумевано користи било коју од три ADF датотеке по мишљењу особља лабораторије. Захтеви лекара за рефлексну генотипизацију ХПВ 16 или ХПВ 18/45 могу се наручити у оквиру теста специфичног за ХПВ генотип, или где је то назначено, извршити као део потпуног теста високог ризика и генотипа.



- Тест само за ХПВ високог ризика: Изабрани тест **Xpert HPV v2 HR** даје извештај о позитивном или негативном укупном резултату на присуство било ког од 14 откривених високоризичних типова ХПВ-а.
- ХПВ 16, 18/45 тест генотипизације: Изабрани тест **Xpert HPV v2 16 18-45** даје извештај о позитивном или негативном резултату за:
  - ХПВ 16, и за
  - ХПВ 18 или ХПВ 45 генотип.

Специфични резултати свих других типова ХПВ вируса се не прикупљају нити приказују.

- Комбиновани тест високоризичног ХПВ-а и ХПВ генотипског теста: Изабрани тест **Xpert HPV v2 HR 16 18-45** даје извештај о позитивном или негативном резултату за ХПВ 16, за ХПВ 18/45 и за присуство било ког од 11 откривених високоризичних типова ХПВ-а као „Other HR HPV“ (Остали високоризични ХПВ вируси). Пример је приказан у . Само резултати теста за тест изабран у овом кораку биће прикупљени када се тест покрене. Неприкупљени подаци се не могу повратити.

## 11 Обављање теста

- За GeneXpert Dx System, прочитајте Odeljak 11.1.
- За GeneXpert Infinity System, прочитајте Odeljak 11.2.

### 11.1 GeneXpert Dx System

#### 11.1.1 Запољњање теста

**Pre nego što započnete test, uverite se da:**

- Важно**
- На систему ради исправна верзија GeneXpert Dx софтвера приказана у оdeljku Материјали који су потребни, али нису обезбеђени.
  - Уверите се да је у софтвер увежена одговарајућа датотека дефиниције теста.

Овај оdeljak наводи основне кораке за запољњање теста. Задаталјна упутства, погледајте *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Напомена** Кораци које пратите могу се разликовати ако је администратор система променио подразумевани ток рада система.

1. Укључите GeneXpert Dx System, затим укључите рачунар и пријавите се. GeneXpert софтвер ће се аутоматски покренути. Ако до тога не дође, двапут кликните на икону преџице за GeneXpert Dx софтвер на Windows® радној површини.
2. Пријавите се помоћу вашег корисничког имена и лозинке.
3. У прозору **GeneXpert Dx System**, кликните на **Kreiraj test (Create Test)**. Приказује се прозор **Kreiraj test (Create Test)**. Отвара се оквир за дијалог **Skeniraj bar-kod za ID pacijenta (Scan Patient ID barcode)**.
4. Скенирајте или укуцајте ID пацијента (Patient ID). Ако unosite ID пацијента (Patient ID), побрините се да ID пацијента (Patient ID) буде тачно уписан. ID пацијента је повезан са резултатима теста и приказује се у прозору **Prikaz rezultata (View Results)** и у свим извештајима. Отвара се оквир за дијалог **Skeniraj bar-kod za ID uzorka (Scan Sample ID barcode)**.
5. Скенирајте или унесите ID узорка (Sample ID). Ако unosite ID узорка (Sample ID), побрините се да ID узорка (Sample ID) буде тачно унет. ID узорка је повезан са резултатима теста и приказује се у прозору **Prikaz rezultata (View Results)** и у свим извештајима. Отвара се оквир за дијалог **Skeniraj bar-kod patrone (Scan Cartridge barcode)**.
6. Скенирајте бар-код на патрони. Коришћењем информација са бар-кода, софтвер аутоматски попуњава следећа поља: Избор теста (Select Assay), ID серије реагенса (Reagent Lot ID), серијски број патроне (Cartridge SN) и датум истека рока (Expiration Date).

**Напомена** Ако се бар-код на патрони не скенира, поновите тест са новом патроном. Ако сте скенирали бар-код патроне у софтверу и датотека за дефиницију теста није доступна, појавиће се екран који показује да датотека за дефиницију теста није учитана у систем. Ако се појави овај екран, обратите се техничкој подршци компаније Cepheid.

7. Кликните на **Pokreni test (Start Test)**. У оквиру за дијалог који се појављује, укуцајте лозинку, ако је потребно.
8. Отворите врата модула инструмента на којима трепће зелено светло и убаците патрону.

9. Zatvorite vrata. Test započinje i zeleno svetlo prestaje da trepće.  
Kada je test završen, svetlo se gasi.
10. Sačekajte dok sistem ne otpusti bravu vrata pre nego što otvorite vrata modula, a zatim izvadite patronu.
11. Bacite korišćene patrone u odgovarajuće kontejnere za otpad uzoraka u skladu sa standardnom praksom vaše ustanove.

### 11.1.2 Приказ и штампање резултата

У овом одељку су наведени основни кораци за приказ и штампање резултата. Детаљнија упутства о томе како да прикажете и одштампате резултате потражите у *Приручнику за оператора за систем GeneXpert Dx*.

1. Кликните на икону **View Results** (Прикажи резултате) да бисте приказали резултате.
2. По завршетку теста, кликните на дугме **Report** (Извештај) у прозору **View Results** (Прикажи резултате) да бисте прегледали и/или креирали PDF датотеку са извештајем.

## 11.2 GeneXpert Infinity System

### 11.2.1 Покретање теста

Пре него што покренете тест, постарајте се за то да:

- Важно**
- Систем користи исправну верзију софтвера Xpertise приказану у одељку – Потребан материјал који се не испоручује.
  - У софтвер се увози одговарајућа датотека дефиниције теста.

Овај одељак наводи основне кораке за обављање теста. Детаљна упутства наводи *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

**Напомена** Кораци које пратите могу бити другачији ако је администратор система променио подразумевани ток рада система.

1. Укључите инструмент. Софтвер Xpertise ће се аутоматски покренути. Ако се то не догоди, двапут кликните на икону пречице софтвера Xpertise на радној површини оперативног система Windows®.
2. Пријавите се на рачунар, а затим се пријавите на софтвер GeneXpert Xpertise користећи своје корисничко име и лозинку.
3. У радном простору **Xpertise Software Home** (Почетна страна софтвера Xpertise), кликните на **Orders** (Наручбе) и у радном простору **Orders** (Наручбе) кликните на **Order Test** (Наручивање теста). Приказаће се радни простор **Order Test - Patient ID** (Наручивање теста – ИД пацијента).
4. Скенирајте или унесите ИД пацијента. Ако куцате ИД пацијента, постарајте се за то да је ИД пацијента унет исправно.  
ИД пацијента је повезан са резултатима теста и приказује се у прозору **View Results** (Прикажи резултате) и на свим извештајима.
5. Унесите све додатне информације које захтева ваша установа и кликните на дугме **CONTINUE** (Настави). Приказаће се радни простор **Order Test - Sample ID** (Наручивање теста – ИД узорка).
6. Скенирајте или унесите ИД узорка. Ако куцате ИД узорка, постарајте се за то да је ИД узорка исправно откуцан.  
ИД узорка је повезан са резултатима теста и приказује се у прозору **View Results** (Прикажи резултате) и на свим извештајима.
7. Кликните на дугме **CONTINUE** (Настави). Приказаће се радни простор **Order Test - Assay** (Наручивање теста – Анализа).
8. Скенирајте бар-код на кертрици. Користећи информације бар-коду-а, софтвер аутоматски попуњава оквире за следећа поља: Select Assay (Изабери анализу), Reagent Lot ID (ИД партије реагенса), Cartridge SN (Серијски број кертрица) и Expiration Date (Датум рока употребе).

**Напомена** Ако се бар-код на кертрици не скенира, поновите тест са новим кертрицом. Ако сте скенирали бар-код кертрица у софтверу, а датотека дефиниције теста није доступна, приказаће се екран који показује да датотека дефиниције теста није учитана у систем. Ако се прикаже овај екран, обратите се служби техничке подршке компаније Serheid.

Након скенирања кертрица приказаће се прозор радног простора **Order Test - Test Information** (Наручивање теста – Информације о тесту).

9. Проверите да ли су информације тачне и кликните **Submit** (Пошаљи). У дијалошки оквир који се приказује унесите лозинку, ако је потребно.
10. Поставите кертриџ на покретну траку.  
Кертриџ се аутоматски пуни, тест се извршава, а искоришћени кертриџ се ставља у контејнер за отпад.

### 11.2.2 Prikazivanje i štampanje rezultata

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za prikazivanje i štampanje rezultata. Za detaljnija uputstva o tome kako pregledati i odštampati rezultate, pogledajte *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. U radnom prostoru **Početna strana za Xpertise softver (Xpertise Software Home)**, kliknite na ikonu **REZULTATI (RESULTS)**. Prikazuje se meni Rezultati.
2. U meniju Rezultati, izaberite dugme **PRIKAZ REZULTATA (VIEW RESULTS)**. Prikazuje se radni prostor **Prikaz rezultata (View Results)** koji prikazuje rezultate testa.
3. Kliknite na dugme **IZVEŠTAJ (REPORT)** da biste pogledali i/ili generisali PDF datoteku izveštaja.

## 12 Контрола квалитета

Сваки тест садржи контролу провере сонде (PCC) и контролу адекватности узорка (SAC).

- **Probe Check Control (PCC):** (Контрола провере сонде:) Пре него што почне PCR реакција, GeneXpert инструмент мери флуоресцентни сигнал из сонди да прати рехидратацију перлица, пуњење реакционе епрувете, целовитост сонде и стабилност боје. PCC контрола је успела ако испуњава потврђене критеријуме прихватљивости.
- **Sample Adequacy Control (SAC):** (Контрола адекватности узорка:) SAC реагенси откривају присуство једне копије хуманог гена у једној копији по ћелији и прате да ли узорак садржи људску ДНК.
- **External Controls:** (Спољне контроле:) Спољне контроле се могу користити у складу са локалним, државним и савезним организацијама за акредитацију, према потреби.

## 13 Тумачење резултата

Резултати се тумаче системом инструмента GeneXpert путем измерених флуоресцентних сигнала и уграђених алгоритама за израчунавање, и приказују се на картици Test Result (Резултати теста) у прозору View Results (Прикажи резултате). Тест Xpert HPV v2 пружа резултате теста за ХПВ циљеве, према резултатима и тумачењима приказаним у Tabela 1.

**Напомена** Прикупљаће се само резултати теста за изабрани ADF када се тест покрене.

**Tabela 1. Резултати и тумачења теста Xpert HPV v2**

ADF	Резултат	Тумачење
Xpert HPV v2 HR	HR HPV POS	<p>ДНК високоризичног ХПВ вируса је откривена као позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК високоризичног ХПВ вируса има Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Није применљиво. SAC се занемарује јер циљна амплификација ХПВ-а може да буде у конкуренцији са овом контролом.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
	HR HPV NEG	<p>ДНК високоризичног ХПВ вируса је испод нивоа детекције.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК високоризичног ХПВ вируса има Ct који није у оквиру важећег опсега и/или крајњу тачку флуоресценције испод подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Успешно; PCR амплификација SAC циљева пружа Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>

ADF	Резултат	Тумачење
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 POS	<p>ДНК ХПВ 16 је откривена као позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК ХПВ 16 вируса има Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Није применљиво. SAC се занемарује јер циљна амплификација ХПВ-а може да буде у конкуренцији са овом контролом.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
	HPV 18_45 POS	<p>ДНК ХПВ 18_45 је откривена као позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК ХПВ 18/45 вируса има Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Није применљиво. SAC се занемарује јер циљна амплификација ХПВ-а може да буде у конкуренцији са овом контролом.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
Xpert HPV v2 16_18-45 и Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 NEG	<p>ДНК ХПВ 16 вируса је испод нивоа детекције.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК ХПВ 16 вируса има Ct који није у оквиру важећег опсега и/или крајњу тачку флуоресценције испод подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Успешно; PCR амплификација SAC циљева пружа Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
	HPV 18_45 NEG	<p>ДНК ХПВ 18-45 вируса је испод нивоа детекције.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК ХПВ 18/45 вируса има Ct који није у оквиру важећег опсега и/или крајњу тачку флуоресценције испод подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Успешно; PCR амплификација SAC циљева пружа Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	OTHER HR HPV POS	<p>ДНК другог високоризичног ХПВ вируса је откривена као позитивна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК другог високоризичног ХПВ вируса има Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Није применљиво. SAC се занемарује јер циљна амплификација другог високоризичног ХПВ-а може да буде у конкуренцији са овом контролом.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
	OTHER HR HPV NEG	<p>ДНК другог високоризичног ХПВ вируса је испод нивоа детекције.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циљна ДНК другог високоризичног ХПВ вируса има Ct који није у оквиру важећег опсега и/или крајњу тачку флуоресценције испод подешавања граничне вредности.</li> <li>• SAC: Успешно; PCR амплификација SAC циљева пружа Ct у оквиру важећег опсега и крајњу тачку флуоресценције изнад подешавања граничне вредности.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>
Односи се на све ADF датотеке	INVALID (Неважеће)	<p>Не може се утврдити присуство или одсуство циљне ДНК ХПВ вируса. Поновите тест према упутствима у Postupak ponovnog testiranja.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: Није успешно; SAC Ct није у оквиру важећег опсега и/или крајња тачка флуоресценције испод подешавања граничне вредности.</li> <li>• PCC: Успешно; сви резултати провере сондом су успешни.</li> </ul>

ADF	Резултат	Тумачење
	<b>ERROR</b> (Грешка)	<p>Не може се утврдити присуство или одсуство циљне ДНК ХПВ вируса. Поновите тест према упутствима у Postupak ponovnog testiranja.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: NO RESULT (Нема резултата)</li> <li>• PCC: Није успешно*; сви резултати или један од резултата провере сондом нису успели.</li> </ul> <p>* Ако је провера сондом прошла, грешка је узрокована ограничењем максималног притиска који прелази прихватљиви опсег или кваром компоненте система.</p>
	<b>NO RESULT</b> (Нема резултата)	<p>Не може се утврдити присуство или одсуство циљне ДНК ХПВ вируса. Поновите тест према упутствима у Postupak ponovnog testiranja. Порука <b>NO RESULT</b> (Нема резултата) означава да није прикупљено довољно података. На пример, оператер је зауставио тест који је био у току или је дошло до нестанка струје.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV: NO RESULT (Нема резултата)</li> <li>• SAC: NO RESULT (Нема резултата)</li> <li>• PCC: NA (Није применљиво)</li> </ul>

## 14 Поновни тестови

### 14.1 Разлози за понављање теста

Ако се појави било који од следећих резултата теста, поновите тест према упутствима у Процедури поновног тестирања.

- Резултат **INVALID** (Неважеће) указује на једну од следећих ситуација, или више њих:
  - SAC Ст вредности нису у важећем опсегу.
  - Узорак није био правилно обрађен, PCR анализа је била онемогућена или је узорак био неадекватан.
- Резултат **ERROR** (Грешка) означава да је тест прекинут. Могући узроци могу бити следећи: реакциона спрувета је неправилно напуњена, откривен је проблем целовитости сонде реагенса, прекорачене су границе максималног притиска или је откривена грешка у позиционирању вентила.
- Ставка **NO RESULT** (Нема резултата) указује да није прикупљено довољно података. На пример, оператер је зауставио тест који је био у току или је дошло до нестанка струје.

### 14.2 Процедура поновног тестирања

- Ако је резултат теста **INVALID** (Неважеће), **ERROR**, (Грешка) или **NO RESULT** (Нема резултата), употребите нови кертриџ да поново тестирате узорак на који се ово односи. (Немојте поново користити исти кертриџ)
- Извадите нови кертриџ из комплета.
- Узмите остатак узорка.
- Идите на одељак 10, Процедура.
- Ако преостала запремина узорка није довољна или поновни тест настави да даје резултат **INVALID** (Неважеће), **ERROR** (Грешка) или **NO RESULT** (Нема резултата), узмите нови узорак и поновите тест са новим кертриџом.

## 15 Ограничења

- Пошто откривање ХПВ-а зависи од ДНК присутне у узорку, поуздани резултати зависе од правилног прикупљања узорка, руковања њима и њиховог складиштења.
- Тест Xpert HPV v2 је потврђен само са узорцима грлића материце прикупљеним у PreservCyt раствору помоћу средства налик на метлицу или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле.
- До погрешних резултата теста може доћи услед неправилног прикупљања узорака, техничке грешке, мешања узорака или зато што је број копија ДНК ХПВ вируса испод границе детекције теста.

- Тест Xpert HPV v2 је потврђен само коришћењем процедура наведених у овом упутству. Модификација ових процедура може променити перформансе теста.
- Интерференција испитивања може се приметити у присуству: пуне крви ( $\geq 0,25\%$  v/v), мононуклеарних ћелија периферне крви (енгл. peripheral blood mononuclear cells, PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  ћелија/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  ћелије/ml), Vagisil креме против свраба ( $\geq 0,25\%$  w/v) или Vagi Gard хидратантног гела ( $\geq 0,5\%$  w/v).
- Присуство густих вагиналних крема ( $> 0,25\%$  w/v) у узорку може довести до прекида притиска.
- Утицаји других потенцијалних променљивих као што су вагинални исцедак, употреба тампона, испирање и променљиве у вези са прикупљањем узорака нису утврђени.
- Тест Xpert HPV v2 даје квалитативне резултате. Није могуће направити корелацију између величине Ct вредности и броја ћелија у инфицираном узорку.
- Перформансе теста Xpert HPV v2 нису процењене код пацијената млађих од 18 година.
- Перформансе теста Xpert HPV v2 нису процењене код жена са историјом хистеректомије.
- Тест Xpert HPV v2 није потврђен за употребу са узорцима вагиналног бриса које је прикупио лекар или пацијент.
- Тест Xpert HPV v2 није процењен код пацијената који се тренутно лече антимикуробним средствима за инфекције као што су хламидија или гонореја.
- Као и код многих дијагностичких тестова, резултате теста Xpert HPV v2 треба тумачити у комбинацији са другим лабораторијским и клиничким подацима који су доступни лекару.
- Учинак теста Xpert HPV v2 није процењен за особе које су примиле вакцину против ХПВ вируса.
- Тест Xpert HPV v2 није процењен у случајевима сумње на сексуално злостављање.
- Преваленција ХПВ инфекције у популацији може утицати на перформансе.
- Узорци који садрже мање од 1 ml раствора PreservCyt раствора сматрају се неадекватним за тест Xpert HPV v2.
- Перформансе теста Xpert HPV v2 нису процењене у узорцима грлића материце који су претходно обрађени за цитолошки преглед помоћу инструмената који нису ThinPrep 2000 Processor.
- Негативан резултат теста Xpert HPV v2 не искључује могућност цитолошких абнормалности или будућег или постојећег CIN2, CIN3 или карцинома.
- Тест Xpert HPV v2 детектује Е6/Е7 вирусну ДНК високоризичних типова ХПВ вируса 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Овај тест не открива Е6/Е7 ДНК нискоризичних типова ХПВ вируса (нпр. 6, 11, 42, 43, 44) јер не постоји клиничка корист за процену присуства нискоризичних типова ХПВ-а у контексту скрининга на рак грлића материце.
- Откривање ДНК високоризичног ХПВ вируса зависи од броја копија присутних у узорку и на њега могу утицати методе прикупљања узорака, фактори пацијента, стадијум инфекције и присуство ометајућих супстанци.
- Употреба овог производа мора бити ограничена на особље обучено за коришћење теста Xpert HPV v2.
- Код овог теста се могу појавити лажно позитивни или лажно негативни резултати.
- Мутације или полиморфизми у регионима који се везују за прајмер или сонду могу утицати на откривање циљаних типова ХПВ-а што резултира лажно негативним резултатом.

## 16 Клинички учинак

Својства клиничког учинка теста Xpert HPV v2 су процењена у двостепеној, мултицентричној [седам америчких локација], проспективној студији која је укључивала жене свих узраста упућене на процену колпоскопијом. Упућивање је засновано на једном или више претходних абнормалних резултата Папа теста, абнормалном резултату Папа теста у комбинацији са позитивним резултатом ХПВ теста високог ризика или другој клиничкој сумњи на карцином грлића материце. Два ThinPrep узорка (узорак А и узорак Б) су узета од сваког субјекта у време колпоскопије као допуна цитолошком прегледу и упоредном тестирању са тестом Xpert HPV v2 и два теста за високоризични ХПВ са одобрењем Управе за храну и лекове САД-а (FDA). Анализе овим упоредним методама су спроведене према одговарајућим US-IVD упутствима за употребу. Узорак А је обрађен за цитолошки преглед након чега је уследила анализа тестом Xpert HPV v2. Узорак Б је резервисан за ХПВ анализу са упоредним ХПВ тестовима и тестом Xpert HPV v2. Оба узорка су узета употребом комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле према упутству за употребу за ThinPrep. Од сваког субјекта су узета најмање два узорка класичне цервикалне биопсије, као и ЕСС за незадовољавајуће процене колпоскопије где је постојала лоша визуелизација сквамознолунарне границе. Патолошки преглед узорака биопсије и ендоцервикалне киретаже (енгл. endocervical curettage, ЕСС) прво је спроведен локално у оквиру стандарда неге/збрињавања пацијената, а затим ретроспективно, заслепљено, од стране панела од три стручна патолога за преглед како би се постигао консензус о крајњем статусу обољења цервикса. Фаза I укључивања у студију обухватила је 144 испитаника (старост: 20–70 година) са 31 случајем  $\geq$  CIN2. Подаци из фазе I коришћени су за процену скупа клиничких граничних вредности за тест у односу на крајње тачке болести  $\geq$  CIN2 и  $\geq$  CIN3 користећи приступ оперативних карактеристика пријемника (енгл. Receiver Operating Characteristic, ROC). Фаза II укључивања у студију обухватала је 564 испитаника (распон старости: 18–75 година) са 111 случајева  $\geq$  CIN2. Подаци из фазе II су коришћени да се прецизирају клиничке граничне вредности у односу на крајње тачке

болести  $\geq$  CIN2 и  $\geq$  CIN3 приступом ROC. Ретроспективно, спроведена је анализа хомогености да би се потврдила могућност обједињавања резултата из Фазе I и Фазе II; за више параметара популације и узорка, резултати се могу објединити.

Клиничка осетљивост и специфичност теста Хpert HPV v2, упоредна метода 1 и упоредна метода 2 у скупу података Фазе II, у односу на статус болести  $\geq$  CIN2, сажети су у Табела 2.

**Табела 2. Клинички учинак у односу на  $\geq$  CIN2 статус болести<sup>а</sup>**

	Тест Хpert HPV v2 (узорак А) <sup>б</sup>	Тест Хpert HPV v2 (узорак Б) <sup>в</sup>	Упоредна метода 1 <sup>д</sup>	Упоредна метода 2 <sup>е</sup>
<b>Осетљивост</b>	(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%)
<b>Специфичност</b>	(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%)
<b>Позитивна предиктивна вредност</b>	(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%)
<b>Негативна предиктивна вредност</b>	(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%)

<sup>а</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Exact 95% CI.

<sup>б</sup> n = 538. Девет узорака QNS за тестирање тестом Хpert; 17 узорака је неодређено након почетног и поновног испитивања.

<sup>в</sup> n = 556. Осам узорака је неодређено након почетног и поновног тестирања.

<sup>д</sup> n = 564.

<sup>е</sup> n = 562. Два узорка су неодређена након почетног и поновног тестирања.

Клиничка осетљивост и специфичност теста Хpert HPV v2, упоредна метода 1 и упоредна метода 2 у скупу података Фазе II, у односу на статус болести  $\geq$  CIN3, сажети су у Табела 3.

**Табела 3. Клинички учинак у односу на  $\geq$  CIN3 статус болести<sup>а</sup>**

	Тест Хpert HPV v2 (узорак А) <sup>б</sup>	Тест Хpert HPV v2 (узорак Б) <sup>в</sup>	Упоредна метода 1 <sup>д</sup>	Упоредна метода 2 <sup>е</sup>
<b>Осетљивост</b>	(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%)
<b>Специфичност</b>	(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%)
<b>Позитивна предиктивна вредност</b>	(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%)

	Тест Хpert HPV v2 (узорак А) <sup>b</sup>	Тест Хpert HPV v2 (узорак Б) <sup>c</sup>	Упоредна метода 1 <sup>d</sup>	Упоредна метода 2 <sup>e</sup>
<b>Негативна предиктивна вредност</b>	(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%)

<sup>a</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Ехact 95% CI.

<sup>b</sup> n = 537. Девет узорака QNS за тестирање тестом Хpert; 17 узорака је неодређено након почетног и поновног испитивања; није постигнут консензус о статусу између CIN2 и CIN3 за један узорак.

<sup>c</sup> n = 555. Осам узорака је неодређено након почетног и поновног испитивања; није постигнут консензус о статусу између CIN2 и CIN3 за један узорак.

<sup>d</sup> n = 563. Није постигнут консензус о статусу између CIN2 и CIN3 за један узорак.

<sup>e</sup> n = 561. Два узорка су неодређена након почетног и поновног испитивања; није постигнут консензус о статусу између CIN2 и CIN3 за један узорак.

Процена аналитичког слагања у скупу података Фазе II показала је укупно слагање између теста Хpert HPV v2 и њега самог (узорак А у поређењу са узорком Б; n = 533 упарених поређења) од 94,6% (95% CI 92,3–96,3; капа коефицијент 0,88). Укупно слагање између теста Хpert HPV v2 (узорак Б) и упоредне методе 1 (n = 556 упарених поређења) износило је 92,4% (95% CI 89,9–94,5; капа коефицијент 0,83). Укупно слагање између теста Хpert HPV v2 (узорак Б) и упоредне методе 2 (n = 554 упарених поређења) износило је 87,4% (95% CI 84,3–90,0; капа коефицијент 0,73).

Клинички учинак теста Хpert HPV v2 за узорке Папа теста А и Б, сортиране по старосној групи испитаника, утврђен је за статусе болести  $\geq$  CIN2 и  $\geq$  CIN3. Клинички учинак у односу на обољење  $\geq$  CIN2 је представљен у Tabela 4 а клинички учинак у односу на обољење  $\geq$  CIN3 је представљен у Tabela 5.

**Tabela 4. Учинак теста Хpert HPV v2 у односу на обољење  $\geq$  CIN2, према старосној групи**

Старосна група	Папа А		Папа В	
	Осетљивост (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Осетљивост (95% CI)	Специфичност (95% CI)
<b>20–29</b>	95,7% (85,5–99,5)	25,8% (19,1–33,4)	95,7% (85,5–99,5)	32,1% (24,9–39,9)
<b>30–39</b>	91,7% (77,5–98,2)	46,4% (38,3–54,6)	94,6% (81,8–99,3)	44,3% (36,4–52,4)
<b>40–49</b>	88,9% (65,3–98,6)	44,8% (32,6–57,4)	88,9% (65,3–98,6)	45,8% (34,0–58,0)
<b>50–59</b>	71,4% (29,0–96,3)	62,8% (46,7–77,0)	71,4% (29,0–96,3)	64,4% (48,8–78,1)
<b><math>\geq 60</math></b>	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)



Табела 5. Учинак теста Хpert HPV v2 у односу на обољење  $\geq$  CIN3, према старосној групи

Старосна група	Папа А		Папа В	
	Осетљивост (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Осетљивост (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)
$\geq 60$	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Друга клиничка студија је спроведена да би се проценио учинак теста Хpert HPV v2 у популацијама које више личе на популације предвиђене за коришћење обухваћене организованим програмима скрининга за рак грлића материце. Ова студија је била мултицентрична студија поређења метода која се ослањала на претекле узорке прикупљене у PreservCyt раствору, добијене од жена старости 20–60 година које су учествовале у организованим програмима скрининга на рак грлића материце у УК. Уз ретке изузетке, сви узорци прикупљени у овој студији сакупљени су медицинским средством налик метлици према упутству за употребу за производ ThinPrep. У ову студију су укључене исте две упоредне методе, са упоредном методом 1 као примарном упоредном методом и упоредном методом 2 као секундарном упоредном методом. Величине узорка за студију израчунате су за две старосне групе (жене старости 20–29 година и жене старости 30–60 година) које би подржале процену слагања (са 95% CI) и израчунавање капа коефицијента (са 95% CI) према свакој упоредној методи.

У овој студији су преостали узорци са резултатима цитолошке евалуације у три аликвота за процену помоћу теста Хpert HPV v2 и упоредних метода 1 и 2. Секвенца уклањања аликвота за анализу са тестом Хpert HPV v2 и упоредном методом 1 је рандомизована тако да је ~50% првих аликвота коришћено за Хpert HPV v2 анализу, а 50% првих аликвота за упоредну методу 1. Трећи аликвот је увек био резервисан за анализу упоредном методом 2. Без обзира на аликвотну секвенцу, бочица са изворним узорком је била промешана пре уклањања сваког аликвота да би се обезбедила хомогеност узорка. Анализа помоћу упоредних метода је завршена према одговарајућим упутствима за употребу за CE-IVD, који су процедурално били идентични упутствима за употребу за US-IVD; анализа резултата користи параметре граничних вредности из упутства за употребу за US-IVD.

Анализа података студије показала је значајно слагање између теста Хpert HPV v2 и упоредне методе 1. Ово слагање је независно од старосне категорије испитаника (20–29 година и 30–60 година) и цитолошког статуса [нормалан (NILM, негативан на интраепителијалну лезију или малигнитет) и лошији од нормалног (горе од NILM)]. Сажетак слагања између теста Хpert HPV v2 и упоредне методе 1 приказан је у Табела 6.

Табела 6. Слагање између теста Хpert HPV v2 и упоредне методе 1

Поређење слагања	n	Процент позитивног слагања	Процент негативног слагања	Процент укупног слагања	Капа коефицијент
Укупно <sup>a</sup>	3418	90,43% (87,89–92,56%)	97,1% (96,4–97,7%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,87 (0,85–0,89)
Узраст 20–29 година	833	92,97% (89,4–95,42%)	94,9% (92,6–96,7%)	94,1% (92,2–95%)	0,88 (0,84–0,91)

Поређење слагања	n	Процент позитивног слагања	Процент негативног слагања	Процент укупног слагања	Капа коефицијент
Узраст 30–60 година	2585	87,8% (83,7–91,2%)	97,6% (96,9–98,2%)	96,4% (95,6–97,1%)	0,84 (0,81–0,87)
Нормална цитологија	2975	85,1% (81,0–88,6%)	97,14% (96,6–98,0%)	95,8% (95,1–96,6%)	0,81 (0,78–0,854)
Цитологија > нормално	443	96,7% (93,9–98,4%)	91% (84,9–95,0%)	94,8% (92,3–96,7%)	0,88 (0,83–0,93)

<sup>a</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Exact 95% CI.

Анализа података студије показује добро слагање између теста Xpert HPV v2 и упоредне методе 2. Ово слагање је независно од старосне категорије испитаника (20–29 година и 30–60 година) и цитолошког статуса [нормалан (NILM) и лошији од нормалног (горе од NILM)]. Сажетак слагања између теста Xpert HPV v2 и упоредне методе 2 приказан је у Tabela 7.

**Tabela 7. Слагање између теста Xpert HPV v2 и упоредне методе 2**

Поређење слагања	n	Процент позитивног слагања	Процент негативног слагања	Процент укупног слагања	Капа коефицијент
Укупно <sup>a</sup>	3418	84,5% (81,8–87,34%)	96,5% (95,7–97,2%)	94,1% (93,0–94,7%)	0,82 (0,79–0,84)
Узраст 20–29 година	833	94,2% (91,1–96,5%)	93,3% (90,7–95,3%)	93,6% (91,8–95,2%)	0,87 (0,83–0,90)
Узраст 30–60 година	2858	76% (71,2–80,3%)	97,2% (96,5–97,9%)	94,2% (93,3–95,1%)	0,75 (0,71–0,79)
Нормална цитологија	2975	77,9% (73,3–82,2%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,1%)	0,74 (0,70–0,78)
Цитологија > нормално	443	92,5% (89,0–95,1%)	93,6% (87,8–97,2%)	92,8% (90,0–95,0%)	0,83 (0,77–0,89)

<sup>a</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Exact 95% CI.

Као додатна мера аналитичког слагања, у овој студији је процењена стопа ХПВ позитивности према цитолошком статусу. У примерцима узорка сличних величина процењених сваком методом, стопе позитивности на ХПВ пријављене помоћу три ХПВ методе су сличне и генерално се слажу са стопама ХПВ позитивности пријављеним у другим популацијама са ниском преваленцијом болести (нпр. студија ALTS). Резиме стопа ХПВ позитивности мерених сваком методом према цитолошком статусу приказан је у Tabela 8.

Табела 8. Позитивност на ХПВ према методи и цитолошком статусу

Категорија (УК/САД)	Анализа Хpert HPV v2			Упоредна метода 1			Упоредна метода 2		
	Укупно	Поз.	% поз. (95% CI)	Укупно	Поз.	% поз. (95% CI)	Укупно	Поз.	% поз. (95% CI)
Нормално/NILM	2975	374	12,6 (11,4–13,8)	2975	362	12,2 (11,0–13,4)	2975	367	12,3 (11,2–13,6)
Гранична вредност/ASC-US	215	113	52,6 (45,7–59,4)	215	108	50,2 (43,4–57,1)	215	120	55,8 (48,9–62,6)
Дисकारीоза ниског степена (блага) / LSIL <sup>a</sup>	149	116	77,9 (70,3–84,2)	149	120	80,5 (73,3–86,6)	149	126	84,6 (77,7–90,0)
Дисकारीоза високог степена	28	28	100,0 (87,7–100)	28	27	96,4 (81,7–99,9)	28	28	100,0 (87,7–100)
Дисकारीоза високог степена (тешка) / HSIL <sup>b</sup>	35	35	100,0 (90,0–100)	35	34	97,1 (85,1–99,9)	35	35	100,0 (90,0–100)
Остало	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	9	56,3 (29,9–80,2)
Укупно	3418	676	19,9 (18,5–21,2)	3418	661	19,3 (18,0–20,7)	3418	685	20,0 (18,7–21,4)

<sup>a</sup> Сквамозна интраепителна лезија ниског степена.

<sup>b</sup> Сквамозна интраепителна лезија високог степена.

Подскуп [249/3538 (7,8%)] узорак укључених у ову студију претходно је третиран глацијалном сирћетном киселином (енгл. Glacial Acetic Acid, GAA) пре процене ХПВ-а помоћу теста Хpert HPV v2 и упоредних метода. На једној локацији се користила измењена верзија комерцијалне методе [71/1169 (6,1%)] CytoLyt, Hologic, Crawley, УК, ЕУ), док су се на друге две локације користиле процедуре развијене у лабораторији на основу Espostis методе [153/1170 (13,1%), односно 25/1198 (2,1%)].<sup>11–13</sup> Тест Хpert HPV v2 је показао добро слагање са упоредним методама, без обзира на статус предтретмана са GAA. Погледајте Табела 9 и Табела 10.

Табела 9. Слагање између теста Хpert HPV v2 и упоредне методе 1 код узорак претходно третираних са GAA<sup>a</sup>

Поређење слагања	n	Процент позитивног слагања	Процент негативног слагања	Процент укупног слагања	Капа коефицијент
Предтретман са GAA	245	94,3% (86,0–98,4)	96,6% (92,7–98,7%)	95,9% (92,6–98,0%)	0,90 (0,84–0,96)
Нетретирано	3173	89,8% (87,1–92,2%)	97,2% (96,5–97,8%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,86 (0,84–0,89)

<sup>a</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Exact 95% CI.

**Tabela 10. Слагање између теста Xpert HPV v2 и упоредне методе 2 код узорака претходно третираних са GAA<sup>a</sup>**

Поређење слагања	n	Процент позитивног слагања	Процент негативног слагања	Процент укупног слагања	Капа коефицијент
Предтретман са GAA	245	87,3% (72,9–94,0%)	94,3% (89,7–97,2%)	92,2% (88,2–95,3%)	0,81 (0,73–0,89)
Нетретирано	3173	84,4% (81,2–87,0%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,0%)	0,82 (0,79–0,84)

<sup>a</sup> Тачке процене су онакве како је назначено. Интервали поузданости су Fisher-Exact 95% CI.

## 17 Аналитички учинак

### 17.1 Гранична вредност детекције

Аналитичка осетљивост или гранична вредност детекције (енгл. limit of detection, LoD) теста Xpert HPV v2 је процењена коришћењем:

1. ХПВ позитивне ћелијске линије: ХПВ 16 (SiHa), ХПВ 18 (HeLa S3), ХПВ 45 (MS751) и ХПВ 68 (ME180) у раствору PreservCyt који садржи ХПВ негативну ћелијску линију (C33A) у позадини и
2. ДНК плазмиди 14 циљаних типова високоризичних типова ХПВ вируса у позадинској женској геномској ДНК.

#### ХПВ позитивне ћелијске линије

LoD за ХПВ 16, ХПВ 18, ХПВ 45 и ХПВ 68 процењена је анализом 20 репликата са најмање шест концентрација сваке ћелијске линије, користећи једну партију комплета теста Xpert HPV v2. LoD вредности су процењене пробит анализом. Наведене вредности LoD потврђене су анализом најмање 20 репликата разблажених до процењених концентрација LoD, користећи три партије комплета теста Xpert HPV v2. Наведена вредност LoD је дефинисана као концентрација на којој је позитивно 95% најмање 20 репликата по партији реагенса (табела 11).

#### ХПВ ДНК плазмиди

LoD за 14 ДНК плазида високоризичних ХПВ вируса потврђен је са најмање 60 репликата, од стране два оператора и са три партије. Тестови су обављани различитим данима. Ниво (у копијама по PCR реакцији) на којем је укупна стварна позитивна стопа статистички већа од 95% обједињених у три партије реагенса одређен је за сваки ДНК плазмид ХПВ вируса (табела 12).

**Tabela 11. Гранична вредност детекције: ХПВ позитивне ћелијске линије**

ХПВ тип	Проц. LoD по пробиту (ћел./ml)	95% CI	99,9% CI	Ниво поузд. (ћел./ml)	Партија реаг.	Поз. од 20 реп.	Прос. Ct (циљ)	Ст. одс. Ct (циљ)	Прос. укупни Ct (циљ)	Ст. одс. ук. Ct (циљ)	% Поз.	Укупно % поз.
16	71	55–87	52–127	122	Партија 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Партија 2	19	35,0	1,4			95	
					Партија 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Партија 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Партија 2	19	35,3	0,9			95	
					Партија 3	19	35,6	1,1			95	

ХПВ тип	Проц. LoD по пробиту (ћел./мл)	95% CI	99,9% CI	Ниво поузд. (ћел./мл)	Партија реаг.	Поз. од 20 реп.	Прос. Ct (циљ)	Ст. одс. Ct (циљ)	Прос. укупни Ct (циљ)	Ст. одс. ук. Ct (циљ)	% Поз.	Укупно % поз.
45	180	150–211	142–266	173	Партија 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Партија 2	20	37,0	1,2			100	
					Партија 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Партија 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Партија 2	19	35,9	0,7			95	
					Партија 3	20	36,2	0,5			100	

Табела 12. Гранична вредност детекције: ХПВ ДНК плазмиди

Циљ	Тестиран ниво копије	Број узорка	FN	% Поз.	Доњи једн. 95% CI	Укупни прос. Ct	Ст. одс. Ct
ХПВ 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
ХПВ 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
ХПВ 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
ХПВ 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
ХПВ 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
ХПВ 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
ХПВ 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
ХПВ 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
ХПВ 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
ХПВ 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
ХПВ 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
ХПВ 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
ХПВ 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
ХПВ 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

## 18 Прецизност и могућност репродукције анализе

Прецизност и могућност репродукције теста Хpert HPV v2 је процењена у 12-дневној, мултицентричној студији у којој су два оператера на свакој од три локације слепо тестирала 16-члани прецизни панел, два пута дневно. Овај панел је био састављен од комерцијално доступних референтних узорка (култивисане ћелије које садрже различите типове ХПВ-а у позадини култивисаних ћелија које не садрже ХПВ) и обједињених клиничких узорка у раствору PreservСут. Свака локација је користила различиту конфигурацију GeneХpert система (једна локација је користила само GX IV, једна GX XVI, а једна је користила Infinity 80). Коришћене су три партије теста Хpert HPV v2 за сваки четвородневни период тестирања у склопу студије. На крају студије, сваки члан прецизног панела је процењен 144 пута. Подаци су сумирани по каналима анализе, представљени као 16 за ХПВ 16 канал, 18/45 за канал ХПВ 18 и ХПВ 45, 31 за канал ХПВ 31 и друге типове канала, 51 за канал ХПВ 51 и ХПВ 59 и 39 за канал ХПВ 39 и друге типове канала. Погледајте Табела 13 и Табела 14.

**Tabela 13. Прецизност и могућност репродукције теста  
Xpert HPV v2: Опис панела и позитивно слагање<sup>a, b</sup>**

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 високо негативан)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 ниско позитиван)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 умерено позитиван)</b>	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)

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 високо негативан)</b>	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 ниско позитиван)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 умерено позитиван)</b>	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)

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 високо негативан)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 ниско позитиван)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 умерено позитиван)</b>	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)



Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
<b>Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16/45/68 ниско позитиван)</b>	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)
<b>Комерцијално доступан узорак (негативан)</b>	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)
<b>Обједињени клинички узорак (ХПВ 16, ХПВ 31)</b>	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)

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
<b>Обједињени клинички узорак (ХПВ 18, ХПВ 39)</b>	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)
<b>Обједињени клинички узорак (ХПВ 42, ХПВ 51, ХПВ 59)</b>	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)
<b>Обједињени клинички узорак (ХПВ 52)</b>	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)
<b>Обједињени клинички узорак (негативан)</b>	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе	Локација 1		Локација 2		Локација 3		Потпуно слагање
		Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	Оп. 1	Оп. 2	
	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 Слагање за негативне и високо негативне узорке приказано је као % негативног; ниско и умерено позитивно слагање узорака приказано је као % позитивног.
- b Студија је обухватила укупно 34 неодређених: ХПВ 16 високо нег.(2); ХПВ 16 ниско поз.(2); ХПВ 18 умер. поз.(3); ХПВ 18 високо поз.(3); ХПВ 18 умерено поз.(3); ХПВ 68 високо нег.(5); ХПВ 68 ниско нег.(3); ХПВ 68 умерено поз.(2); ХПВ 16, 45, 68(2); СР-негативно(4); ХПВ 16, 31(2); ХПВ 42, 51, 59 (1); ХПВ 52(2); РС-негативно(2).

**Табела 14. Могућност репродукције теста Xpert HPV v2: Ct варијабилност за чланове панела<sup>a</sup>**

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе (специфични аналит)	n <sup>b</sup>	Средња вредност Ct	Између локација		Између оператера		Између партија		Између дана		Унутар анализе		Укупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 високо негативан)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 ниско позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16 умерено позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 високо негативан)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 ниско позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 18 умерено позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 високо негативан)	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

Узорак (циљна и релативна концентрација)	Канал анализе (специфични аналит)	n <sup>b</sup>	Средња вредност Ct	Између локација		Између оператера		Између партија		Између дана		Унутар анализе		Укупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 ниско позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 68 умерено позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (ХПВ 16/45/68 ниско позитиван)	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
Комерцијално доступан узорак (негативан)	Негативно (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
Обједињени клинички узорак (ХПВ 16, ХПВ 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
Обједињени клинички узорак (ХПВ 18, ХПВ 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
Обједињени клинички узорак (ХПВ 42, ХПВ 51, ХПВ 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
Обједињени клинички узорак (ХПВ 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Обједињени клинички узорак (негативан)	Негативно (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 означава да нема довољно континуалних података за извођење ANOVA анализе.  
b Резултати са вредностима Ct које нису нула, од 144.

## 19 Аналитичка специфичност

Панел од 47 организама, укључујући бактерије, гљивице и вирусе који се обично налазе у женском урогениталном тракту, као и 12 блиско повезаних типова хуманог папилома вируса, тестирани су тестом Xpert HPV v2. Сви организми су убачени у ХПВ негативне ћелије (C33A) у PreservCyt раствору и у ХПВ негативне ћелије са ХПВ 16 позитивним ћелијама (SiHa) у три пута већој количини од граничне вредности детекције. Организми и тест концентрације су наведени у Tabela 15. Аналитичка специфичност је износила 100% и ниједан организам није ометао откривање вируса ХПВ 16.

Tabela 15. Панел аналитичке специфичности

Организам	Тест концентрација	Организам	Тест концентрација
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 <sup>6</sup> ћелија/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml

Организам	Тест концентрација	Организам	Тест концентрација
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> ћелија/ml	Цитомегаловирус (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> ЕВ <sup>a</sup> /ml	Ерstein Barr вирус (EBV)	1 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Нерatitis В вирус (HBV)	3,6 x 10 <sup>6</sup> IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> ћелија/ml	Нерatitis С вирус (HCV)	7,62 x 10 <sup>2</sup> IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Вирус хумане имунодефицијенције 1 (HIV-1)	1 x 10 <sup>6</sup> копија/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Нерpes simplex вирус 1 (HSV-1)	1 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Нерpes simplex вирус 2 (HSV-2)	1 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Хумани папилома вирус (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> ћелија/ml	ХПВ 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> ћелија/ml	ХПВ 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> ћелија/ml	ХПВ 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	ХПВ 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	ХПВ 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> копија/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml		

<sup>a</sup> Елементарна тела.

## 20 Потенцијално ометајуће супстанце

Потенцијално ометајуће ендogene и екзогене супстанце које могу бити присутне у узорцима грлића материце процењене су у односу на перформансе теста Хpert HPV v2. Супстанце су појединачно разблажене у ХПВ негативним ћелијама обогаћеним ХПВ 16 позитивним ћелијама (SiHa) у три пута већој количини од границе детекције. Супстанце и испитне концентрације су наведене у Tabela 16. Интерференција је примећена код пуне крви (0,25% v/v) у узорку за тестирање, али не и код других ендogenих супстанци у датим концентрацијама теста. Интерференција није примећена ни са једном од екзогенних супстанци у датим тест концентрацијама, осим за Vagisil крему против свраба (0,25% w/v) и Vagi Gard хидратантни гел (0,5% w/v). Густе креме могу довести до прекида притиска при концентрацијама изнад 0,25% w/v у узорку за тестирање.

Tabela 16. Потенцијално ометајуће супстанце

Супстанце	Концентрација
Пуна крв	0,25% v/v
Слуз	0,15% v/v
Леукоцити (РВМС)	1 x 10 <sup>5</sup> ћелија/ml
Vagisil крема против свраба	0,25% w/v
Clotrimazole вагинална крема	0,25% w/v
Preparation H крема за хемороиде	0,25% w/v
Miconazole 3	0,25% w/v
Monistat 1	0,25% w/v
Zovirax крема против прехладе	0,25% w/v
Vagisil вагинални лубрикант	10% w/v
Vagi-Gard хидратантни гел	0,5% w/v
KY Jelly Personal лубрикант	10% w/v
Yeast Gard Douche	10% v/v
Delfen вагинална контрацептивна пена	10% w/v
VH Essentials водица за вагинално испирање са леком повидон јод	10% v/v
Norforms женски дезодоранс у облику супозиторија	10% w/v

## 21 Преношење контаминације

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 Сажетак безбедности и перформанси

Сажетак безбедности и перформанси за тест Xpert HPV v2 је доступан у бази података EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

## 23 Референце

- 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. Приступљено 4. јануара 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.

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. (Погледајте најновије издање.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Погледајте најновије издање.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. УРЕДБА (ЕЗ) бр. 1272/2008 ЕВРОПСКОГ ПАРЛАМЕНТА И САВЕТА од 16. децембра 2008. о класификацијском означавању и паковању супстанци и смеша са изменама и допунама и стављању ван снаге, Списак изјава о мерама предострожности, Директива 67/548/ЕЕС и 1999/45/ЕС (измена Уредбе (ЕЗ)).
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 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.

## 24 Локације седишта компаније Cerheid и економских оператера

### Пословно седиште

Cerheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Телефон: + 1 408 541 4191  
Факс: + 1 408 541 4192  
[www.cerheid.com](http://www.cerheid.com)

### Седиште у Европи

Cerheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Телефон: + 33 563 825 300  
Факс: + 33 563 825 301  
[www.cerheidinternational.com](http://www.cerheidinternational.com)

### Законски произвођач



Cerheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden

**Овлашћени представник**

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

**Увозник**

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

## 25 Техничка помоћ

Пре него што се обратите служби за техничку подршку компаније Cepheid, прикупите следеће информације:

- назив производа
- број партије
- серијски број инструмента
- поруке о грешци (ако их има)
- верзија софтвера и, ако је применљиво, број сервисне ознаке рачунара.

Korisnici treba da prijave ozbiljne incidente povezane sa testom kompaniji Cepheid i nadležnim vlastima државе чланце u којој се озбиљни инцидент догодио.

**Tehnička podrška u SAD**

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

**Tehnička podrška u Francuskoj**

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

Informacije za kontakt sa svim kancelarijama službe tehničke podrške kompanije Cepheid dostupne su na našem Internet sajtu: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us).

## 26 Табела симбола

Симбол	Значење
	Каталoшки број
	<i>In vitro</i> дијагностичко медицинско средство
	Немојте поново користити
	Шифра партије
	Прочитајте упутство за употребу



Симбол	Значење
	Опрез
	Произвођач
	Земља производње
	Садржи довољно за <i>n</i> тестова
	Контрола
	Рок употребе
	СЕ ознака – усаглашеност са прописима Европске уније
	Ограничење температуре
	Биолошки ризици
	Овлашћени представник у Швајцарској
	Увозник



## 27 Историја ревизија

Првобитно издање 302-6157 Рев. А

Одељак	Опис промене
27	Издање 302-6157 Рев. 2 у производњу, одобрене од стране BSI, Рев. А.