

Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

Brugsanvisning
Til *in vitro* diagnostisk brug
Kun til eksport fra USA

| | |
|--|-----------|
| Generelle oplysninger | 2 |
| Tilsligtet anvendelse | 2 |
| Resumé og forklaring af testen | 2 |
| Procedureprincipper | 3 |
| Oversigt over sikkerhed og præstation | 3 |
| Advarsler og forholdsregler | 4 |
| Krav til opbevaring og håndtering af reagens | 6 |
| Udtagning og opbevaring af prøve | 6 |
| Panther System | 8 |
| Vedlagte reagenser og materialer | 8 |
| Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat | 10 |
| Testprocedure til Panther System | 11 |
| Bemærkninger til fremgangsmåden | 13 |
| Procedurer for kvalitetskontrol | 14 |
| Tolkning af testresultater | 16 |
| Begrænsninger | 17 |
| Forventede resultater med Panther System: Prævalens af højrisiko HPV mRNA | 18 |
| Panther System Assay præstation | 19 |
| Bibliografi | 49 |
| Kontaktinformation og revisionshistorik | 50 |

Generelle oplysninger

Tilsligtet anvendelse

Aptima™ HPV 16 18/45-genotypeassay er en *in vitro* nukleinsyreamplifikationstest til kvalitativ detektion af E6/E7 viral messenger RNA (mRNA) af humant papillomavirus (HPV) 16, 18 og 45 i cervikale prøver fra kvinder med Aptima HPV-assay-positive resultater. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay kan differentiere HPV 16 fra HPV 18 og/eller HPV 45, men differentierer ikke mellem HPV 18 og HPV 45.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay kan anvendes til at teste følgende prøvetyper på Panther System: cervikale prøver udtaget i ThinPrep™ Pap Test hætteglas, der indeholder PreservCyt™ opløsning før eller efter Pap behandling, cervikale prøver udtaget med Aptima cervical prøveudtagnings- og transportkit eller cervikale prøver udtaget i SurePath konserveringsmiddelvæske.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay er indiceret til brug for rutinescreening af cervix uteri. Kvinder, der tester positive eller negative for HPV typer 16, 18 eller 45 skal visiteres/opfølges iht. de professionelle medicinske retningslinjer, sundhedsudbyderens vurdering af screening, anamnese og andre risikofaktorer for at vurdere risikoen for cervical dysplasi og cancer.

Resumé og forklaring af testen

Livmoderhalskræft er en af de mest udbredte kræftformer hos kvinder i verden. HPV er det ætiologiske aktive stof, der er ansvarlig for mere end 99% af alle livmoderhalskræfttilfælde.^{1,2,3} HPV er et almindeligt seksuelt overført DNA-virus, der består af mere end 100 genotyper.¹

HPV-virusgenomet er et dobbeltstregnet cirkulært DNA med en længde på ca. 7900 basepar. Genomet har otte overlappende open reading frames. Der er seks tidlige (E) gener, to sene (L) gener og én ikke-translateret lang kontrolregion. L1- og L2-generne koder for de primære og de mindre capsidproteiner. Tidlige gener regulerer viral HPV-replikation. E6- og E7-generne af højrisiko HPV-genotyper er kendte onkogener. Proteiner, der udtrykkes fra E6/E7 polycistronisk mRNA, ændrer cellulære p53- og retinoblastomproteinfunktioner, hvilket fører til afbrydelse af celleyklussernes kontrolpunkter og ustabilitet i cellegenomer.^{1,4}

Fjorten HPV-genotyper betragtes som patogener eller højrisiko for progression af livmoderhalssygdom.⁵ Flere undersøgelser har vist, at genotype 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 er forbundet med sygdomsprogression.^{2,6,7} Kvinder med en vedvarende infektion med en af disse typer har en øget risiko for at udvikle alvorlig cervical dysplasi eller cervikalt karcinom.^{5,8}

Undersøgelser har vist, at forskellige typer højrisiko-HPV giver forskellige niveauer af risiko for at udvikle svær dysplasi eller cervikalt karcinom. På verdensplan er HPV-typerne 16, 18 og 45 forbundet med cirka 80% af alle invasive livmoderhalskræftformer.^{7,10} Disse tre typer findes i 75% af alle pladecellekræftformer, hvor type 16 udgør størstedelen (85%) af disse infektioner. I adenokarcinomer findes HPV-type 16, 18 og 45 i 80-94% af tilfældene, hvor type 18 og 45 udgør næsten halvdelen af disse infektioner.^{7,10} Tilstedeværelsen af HPV type 18 i livmoderhalskræft i et tidligt stadium er blevet rapporteret som værende forbundet med en dårlig prognose.¹¹ HPV-type 18 og 45 er underrapporteret i præcancerøse læsioner, som kan være forårsaget af tilstedeværelsen af okkulte læsioner i livmoderhalskanalen, der ikke er tilgængelige ved kolposkopisk undersøgelse.¹² Hos kvinder inficeret med HPV type 16 og/eller 18 er den kumulative risiko for at udvikle livmoderhalssygdom 10 gange højere sammenlignet med risikoen for sygdomsudvikling på grund af andre højrisikotyper.^{13,14,15}

Procedureprincipper

Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet omfatter tre hovedtrin, som finder sted i et enkelt reagensglas: target capture; target-amplifikation ved transkriptionsmedieret amplifikation (TMA);¹⁶ og detektion af amplifikationsprodukterne (amplikon) ved hjælp af hybridiseringsbeskyttelsesassay (HPA).¹⁷ Assayet omfatter en intern kontrol (IC) til at monitorere nukleinsyre capture, amplifikation og detektion samt operatør- eller instrumentfejl.

Prøver udtages i eller overføres til et reagensglas, der indeholder prøvetransportmedie (STM), som lyserer cellerne, frigiver mRNA og beskytter det mod nedbrydning under opbevaring. Når Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet udføres, isoleres target mRNA fra prøven ved hjælp af capture-oligomere, som er forbundet med magnetiske mikropartikler. Capture-oligomere indeholder sekvenser, som er komplementære til specifikke regioner i HPV mRNA target molekyler samt en streng af deoxyadenosinrester. Under hybridiseringstrinnet binder de sekvensspecifikke capture-oligomere til specifikke HPV mRNA target molekylerregioner. Capture-oligomer-target-komplekset indfanges dernæst fra opløsningen ved at bringe reaktionstemperaturen ned til stuetemperatur. Denne temperaturreduktion bevirker, at der kan forekomme hybridisering mellem deoxyadenosinregionen på capture-oligomeren og polydeoxythymidin-molekylerne, der er kovalent forbundet til de magnetiske partikler. Mikropartiklerne, inkl. de indfangede HPV mRNA targetmolekyler, der er bundet til dem, trækkes til side i reaktionsrøret med magneter, og supernatanten aspireres. Partiklerne vaskes, så restprøvematrix, der kan indeholde amplifikationsreaktionshæmmere, fjernes.

Når target capture er afsluttet, amplificeres HPV mRNA ved hjælp af TMA, som er en transkriptionsbaseret nukleinsyreamplifikationsmetode, der benytter to enzymer, MMLV revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Revers transkriptase anvendes til at skabe en DNA-kopi af target mRNA sekvensen, som indeholder en promotersekvens til T7 RNA-polymerase. T7 RNA-polymerase producerer flere kopier af RNA-amplikon fra DNA-kopiskabelonen.

Detektion af amplikonet opnås ved HPA under anvendelse af enkeltstrengede nukleinsyreprober med kemiluminescerende mærker, der er komplementære til amplikonet. De mærkede nukleinsyreprober hybridiserer specifikt til amplikonet. Selektionsreagenset differentierer mellem hybridiserede og ikke-hybridiserede prober ved inaktivering af mærket på de ikke-hybridiserede prober. Under detektionstrinnet måles lyset, der udsendes fra de mærkede RNA-DNA-hybrider, som foton signaler kaldet relative lysenheder (RLU) i et luminometer. De endelige assayresultater fortolkes baseret på analyttens signal til cutoff-forhold (S/CO).

Der tilsættes IC til hver reaktion vha. target capture-reagenset. IC'en overvåger target capture-, amplifikations- og detektionstrinnet i assayet. Det såkaldte Dual Kinetic Assay (DKA) er den metode, der bruges til at differentiere mellem HPV-signalerne og IC-signalet.¹⁸ IC og HPV 16 amplikon detekteres af prober med hurtig lysemissionskinetik (flasher). IC-signalet i hver reaktion skelnes fra HPV 16-signalet ved størrelsen af lysemissionen. Amplikoner med specificitet for HPV 18 og 45 detekteres ved hjælp af prober med relativt langsommere kinetik i lysudsendelsen (glower).

Oversigt over sikkerhed og præstation

SSP (Summary of Safety and Performance) (Sammenfatning af sikkerhed og præstation) er tilgængelig i den europæiske database for medicinsk udstyr (Eudamed), hvor den er knyttet til udstyrsidentifikationer (Basis UDI-DI). For at finde SSP for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet henvises til Basic Unique Device Identifier (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro* diagnostisk brug.
- B. Til professionel brug.
- C. For yderligere specifikke advarsler og forholdsregler i forbindelse med instrumenter henvises til *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion System).

Vedrørende laboratoriet

- D. Brug kun medfølgende eller specificeret laboratoriemateriale til engangsbrug.
- E. Rutinemæssige laboratorieforholdsregler skal følges. Der må hverken spises, drikkes eller ryges i arbejdsområdet. Brug engangshandsker uden pudder, beskyttelsesbriller og laboratoriekittel ved håndtering af prøver og kitreagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser.
- F. **Advarsel: Irritant og ætsende stof:** Undgå, at Auto Detect 2 kommer i kontakt med huden, øjnene og slimhinderne. Hvis denne væske kommer i kontakt med huden eller øjnene, vaskes det pågældende sted med vand. Hvis denne væske spildes, skal den fortyndes med vand, inden de tørres op.
- G. Arbejdsflader, pipetter og andet udstyr skal regelmæssigt dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning. Se *Testprocedure til Panther System* for flere oplysninger.

Vedrørende prøve

- H. Under forsendelse og opbevaring af prøver skal korrekte temperaturforhold bevares for at sikre prøvens integritet. Prøvens stabilitet er ikke blevet evalueret under andre forsendelses- og opbevaringsforhold end de anbefalede.
- I. De anførte udløbsdatoer på prøveudtagnings-/overførselskittene og -reagensglassene gælder overførselslaboratoriet og ikke testningslaboratoriet. Prøver, der er udtaget/overført forud for udløbsdatoerne, og som er blevet transporteret og opbevaret i henhold til den relevante indlægsseddel, er gyldige til testning, selv hvis disse udløbsdatoer er overskredet.
- J. Prøver kan være infektiøse. Overhold de generelle forholdsregler ved udførelse af dette assay. Korrekte håndterings- og bortskaffelsesmetoder bør fastlægges af laboratorielederen. Kun personale, der er tilstrækkeligt oplært i håndtering af smittefarlige materialer, må udføre denne procedure.
- K. Undgå krydskontaminering under prøvehåndteringstrinnene. Pas på, at prøvebeholdere ikke rører hinanden, og bortskaf brugte materialer uden at føre dem hen over åbne beholdere. Skift handsker, hvis de kommer i kontakt med prøvemateriale.
- L. Under visse forhold kan der løbe væske ud fra hætterne ved gennemboringen. Se *Testprocedure til Panther System* for flere oplysninger.
- M. ThinPrep væskebaserede cytologiprøver og Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT)-prøver skal afvises, hvis en prøveudtagningsanordning er blevet efterladt i prøvereagensglasset.
- N. SurePath væskebaserede cytologiprøver skal afvises, hvis der ikke er en opsamlingsanordning til stede i hætteglasset.

Vedrørende assay

- O. Opbevar reagenser ved de specificerede temperaturer. Assayets præstation kan påvirkes, hvis der anvendes forkert opbevarede reagenser.
- P. Undgå mikrobiel og ribonukleasekontaminering af reagenser.

- Q. Anvend ikke kittet efter udløbsdatoen.
- R. Udskift, bland eller kombinér ikke assayreagenser eller kalibratorer fra kits med forskellige lotnumre.
- S. Aptima Assay-væsker og Auto Detect-reagenser er ikke en del af Master Lot, så der kan anvendes et hvilket som helst lot.
- T. Grundig blanding af reagenserne er nødvendig for at opnå nøjagtige assayresultater.
- U. Der skal anvendes spidser med vandskyende propper.
- V. Nogle reagenser i dette kit er mærket med risiko- og sikkerhedssymboler.

Bemærkning: Farekommunikation afspejler EU-sikkerhedsdatabladenes (SDS) klassificeringer. For fareoplysninger, der er specifikke for en given region, henvises der til de regionsspecifikke sikkerhedsdatablade i Safety Data Sheet Library (Sikkerhedsdatabladsbiblioteket) på www.hologicsds.com. For mere information om symbolerne henvises til symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts.

| Fareerklæring EU | |
|---|--|
|  | <p>Selektionsreagens BORSYRE 1 – 5%</p> <p>ADVARSEL H315 - Forårsager hudirritation</p> |
| — | <p>Target capture reagens HEPES 5 – 10% EDETINSYRE 1-5 % LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger P273 – Undgå udledning til miljøet P280 – Bær øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse</p> |
| — | <p>Amplifikationsreagens HEPES 25 – 30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger P273 – Undgå udledning til miljøet P280 – Bær øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse</p> |
| — | <p>Enzymreagens HEPES 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger P273 – Undgå udledning til miljøet P280 – Bær øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse</p> |
| — | <p>Probereagens LAURYSULFAT LITHIUMSALT 35-40% SUCCINSYRE 10 – 15% LITHIUMHYDROXID MONOHYDRAT 10 – 15%</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger P273 – Undgå udledning til miljøet P280 – Bær øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse</p> |

Krav til opbevaring og håndtering af reagens

Brug ikke reagenserne efter udløbsdatoen, som står på hætteglassene. Se nedenfor for at få yderligere anvisninger om opbevaring.

A. De følgende reagenser opbevares ved 2 °C til 8 °C (nedkølet) efter modtagelse:

HPV 16 18/45 amplifikationsreagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 probereagens

HPV 16 18/45 reagens til intern kontrol

HPV 16 18/45 positiv-kalibratorer og HPV 16 18/45 negativ kalibratorer

B. De følgende reagenser opbevares ved 15 °C til 30 °C (stuetemperatur):

HPV 16 18/45 amplifikationsrekonstitutionsreagens

HPV 16 18/45 enzymrekonstitutionsreagens

HPV 16 18/45 proberekonstitutionsreagens

HPV 16 18/45 target capture-reagens

HPV 16 18/45 selektionsreagens

C. Efter rekonstituering er de følgende reagenser stabile i 30 dage, når de opbevares ved 2 °C til 8 °C:

HPV 16 18/45 amplifikationsreagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 probereagens

D. Target capture-arbejdsreagens (wTCR) er stabilt i 30 dage, når det opbevares ved 15 °C til 30 °C. Må ikke nedkøles.

E. Bortskaf alle ubrugte rekonstituerede reagenser og wTCR efter 30 dage eller efter hovedlottets udløbsdato, alt efter hvilket, der kommer først.

F. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayets reagenser er stabile i sammenlagt 72 timer, når de opbevares i Panther System.

G. Probereagens og rekonstitueret probereagens er lysfølsomme. Opbevar reagenserne beskyttet mod lys.

H. **Undlad at nedfryse reagenser.**

Udtagning og opbevaring af prøve

A. Udtagning og behandling af prøver

ThinPrep væskebaserede cytologiprøver

1. Udtag cervikale prøver i ThinPrep Pap-testhætteglas indeholdende PreservCyt-opløsning med udtagningsanordninger af den kostlignende type eller typen med cyto børste/spatel i henhold til producentens anvisninger.
2. Før eller efter behandling med ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor med Autoloader eller ThinPrep Genesis Processor skal 1 ml af ThinPrep flydende cytologisk prøve overføres til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel, i henhold til indlægssedlen i Aptima-prøveoverførselskit.

SurePath væskebaserede cytologiprøver

1. Udtag en SurePath væskebaseret cytologiprøve i henhold til brugsanvisningen til SurePath Pap Test og/eller PrepStain System.
2. Overfør den væskebaserede SurePath-cytologiprøve til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel iht. anvisningerne på indlægssedlen til Aptima prøveoverførselskittet.

Prøver fra Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit

Udtag prøven i henhold til brugsanvisningen til CSCT-kittet.

B. Transport og opbevaring inden testning

ThinPrep væskebaserede cytologiprøver

1. ThinPrep væskebaserede cytologiprøver skal transporteres ved 2 °C til 30 °C.
2. Prøver skal overføres til et Aptima reagensglas til prøveoverførsel inden for 105 dage efter udtagning.
3. Før overførsel skal ThinPrep væskebaserede cytologiprøver opbevares ved 2 °C til 30 °C, og ikke mere end 30 dage ved temperaturer over 8 °C.
4. Væskebaserede ThinPrep-cytologiprøver, der er overført til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel, kan opbevares ved 2 °C til 30 °C i op til 60 dage.
5. Hvis længere opbevaring er nødvendig, kan en ThinPrep væskebaseret cytologiprøve eller ThinPrep væskebaseret cytologiprøve fortyndet i reagensglasset til prøveoverførsel opbevares ved -20 °C til -70 °C i op til 24 måneder.

SurePath væskebaserede cytologiprøver

1. SurePath væskebaserede cytologiprøver skal transporteres ved 2 °C til 25 °C.
2. Prøver skal overføres til et Aptima reagensglas til prøveoverførsel inden for 7 dage efter udtagning.
3. Før overførsel skal SurePath væskebaserede cytologiprøver opbevares ved 2 °C til 25 °C.
4. Væskebaserede SurePath-cytologiprøver, der er overført til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel, kan opbevares ved 2 °C til 25°C i op til 7 dage.
5. Overførte SurePath-prøver skal behandles med Aptima Transfer Solution før testning med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet. Behandlede prøver kan opbevares ved 2°C til 8°C i op til 17 dage før testning med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet. Der henvises til prøveoverførselskittets indlægsseddel for flere oplysninger.

Prøver fra Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit

1. Prøverne kan transporteres og opbevares ved 2 °C til 30 °C i op til 60 dage.
2. Hvis længere opbevaring er nødvendig, kan transport kit specimens (prøver) opbevares ved -20 °C eller -70 °C i op til 24 måneder.

C. Prøveopbevaring efter testning

1. Prøver, der er blevet analyseret, skal opbevares opretstående i et stativ.
2. Præparatreagensglassene skal dækkes med en ny, ren plast- eller foliebarriere.
3. Hvis de analyserede prøver skal fryses eller sendes, fjernes den gennemtrængelige hætte, og der sættes nye non-penetrable hætter på præparatreagensglassene. Hvis prøver skal sendes til testning på et andet laboratorium, skal de angivne temperaturer opretholdes. Inden hætten tages af tidligere testede prøver, hvor hætten er sat på igen, skal prøverørene centrifugeres i 5 minutter ved 420 relativ centrifugalkraft (RCF) for at bringe al væsken ned i bunden af reagensglasset.

Bemærkning: Prøver skal forsendes i henhold til gældende lokale, nationale og internationale transportregulativer.

Panther System

Vedlagte reagenser og materialer

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 tests, (3 æsker) kat.nr. 303236

Kalibratoreer kan købes separat. Se den individuelle æskes katalognummer herunder.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Refrigerated Box
(opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

| Symbol | Komponent | Kvantitet |
|--------|---|-------------|
| A | HPV 16 18/45 amplifikationsreagens <i>Ikke-infektiose nukleinsyrer tørret i bufferopløsning, der indeholder < 5 % volumenforøgende middel.</i> | 1 hætteglas |
| E | HPV 16 18/45 enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørret i HEPES bufferopløsning, der indeholder < 10 % volumenforøgende reagens.</i> | 1 hætteglas |
| P | HPV 16 18/45 probereagens <i>Ikke-infektiose kemiluminiserende DNA-prober (< 500 ng/hætteglas) tørret i succinat-bufferopløsning, der indeholder < 5% sæbe.</i> | 1 hætteglas |
| IC | HPV 16 18/45 reagens til intern kontrol <i>Ikke-infektioøst RNA-transkript i en bufferopløsning, der indeholder < 5% sæbe.</i> | 1 hætteglas |

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Room Temperature Box
(opbevares ved 15 °C til 30 °C ved modtagelsen)

| Symbol | Komponent | Kvantitet |
|--------|--|-------------|
| AR | HPV 16 18/45 amplifikationsrekonstitutionsreagens <i>Vandig opløsning, der indeholder konserveringsmidler.</i> | 1 hætteglas |
| ER | HPV 16 18/45 enzymrekonstitutionsreagens <i>HEPES bufferopløsning, der indeholder et overfladeaktivt stof og glycerol.</i> | 1 hætteglas |
| PR | HPV 16 18/45 proberekonstitutionsreagens <i>Succinatbufferopløsning, der indeholder <5 % sæbe.</i> | 1 hætteglas |
| S | HPV 16 18/45 selektionsreagens <i>600 mM boratbufferopløsning, der indeholder overfladeaktivt stof.</i> | 1 hætteglas |
| TCR | HPV 16 18/45 target capture-reagens <i>Bufferopløsning, der indeholder fastfase og capture-oligomere (<0,5 mg/ml).</i> | 1 hætteglas |
| | Rekonstitueringsmanchetter | 3 |
| | Stregkodeliste for hovedlot | 1 liste |

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Calibrators Box (kat.nr. 303235)
(opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

| Symbol | Komponent | Kvantitet |
|--------|--|-------------|
| PCAL1 | HPV 16 18/45 positiv-kalibrator 1 <i>Ikke-infektøs HPV 18 in vitro transkript ved 750 kopier pr. ml i en bufferopløsning indeholdende < 5% sæbe.</i> | 5 hætteglas |
| PCAL2 | HPV 16 18/45 positiv-kalibrator 2 <i>Ikke-infektøs HPV 16 in vitro transkript ved 1000 kopier pr. ml i en bufferopløsning indeholdende < 5% sæbe.</i> | 5 hætteglas |
| NCAL | HPV 16 18/45 negativ kalibrator <i>Bufferopløsning, der indeholder < 5% sæbe.</i> | 5 hætteglas |

Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat

Bemærkning: For materialer, der fås fra Hologic, er katalognummeret anført, medmindre andet er angivet.

| | Kat. nr. |
|---|---|
| Panther System | 303095 |
| Panther Run Kit | 303096 |
| <i>Aptima Assay Fluids Kit (Aptima Assay væskekit)</i> <i>(Aptima Wash Solution (Aptima vaskeopløsning), Aptima Buffer for Deactivation Fluid</i> <i>(Aptima buffer til deaktiveringsvæske) og Aptima Oil Reagent (Aptima oliereagens))</i> | 303014 |
| <i>Aptima Auto Detect Kit</i> | 303013 |
| <i>Multireagensglasenheder (Multi-tube units, MTU'er)</i> | 104772-02 |
| <i>Panther Waste Bag Kit (affaldsposekit)</i> | 902731 |
| <i>Panther Waste Bin Cover (Panther affaldsbin-afdækning)</i> | 504405 |
| Spidser, 1000 µl filtrerede, ledende, væskeregistrerende, kan bortskaffes efter brug. <i>Ikke alle produkter er tilgængelige i alle regioner. Kontakt din repræsentant for regionsspecifik information</i> | 901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128 |
| Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima prøveoverførselskit) | 301154C |
| Aptima Specimen Transfer Kit – kan printes | PRD-05110 |
| Aptima Cervikal prøveudtagnings- og transportkit | 302657 |
| Aptima Penetrable hætter | 105668 |
| Uigennemtrængelige udskiftningshætter | 103036A |
| Reservehætter til kit med 100 test: | |
| <i>Rekonstitutionsopløsninger til amplifikationsreagens og probereagens</i> | <i>CL0041</i> |
| <i>Enzymreagensrekonstitutionsopløsning</i> | <i>CL0041</i> |
| <i>TCR og selektionsreagens</i> | <i>501604</i> |
| Blegemiddel 5 % til 8,25% (0,7 M til 1,16 M) natriumhypochloritopløsning | — |
| Engangshandsker uden pudder | — |
| Beskyttelsespapir til laboratoriebord med plastikbagside | — |
| Fnugfri servietter | — |
| Pipette | — |
| Aptima Transfer Solution Kit (kun til SurePath-prøver) | 303658 |
| Valgfri materialer | |
| | <u>kat.nr.</u> |
| Bleach Enhancer for Cleaning | 302101 |

Testprocedure til Panther System

Bemærkning: Se brugervejledning til Panther/Panther Fusion for yderligere oplysninger om proceduren.

A. Klargøring af arbejdsområde

Rengør de arbejdsoverflader, hvor reagenser og prøver skal klargøres. Tør arbejdsoverfladerne af med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning. Lad natriumhypochloritopløsningen blive på overfladerne i mindst 1 minut, og skyl dernæst efter med vand. Natriumhypochloritopløsningen må ikke tørre. Dæk bordoverfladen, hvor reagenserne og prøverne skal forberedes, med rent absorberende beskyttelsespapir med plastbagside til laboratorieborde.

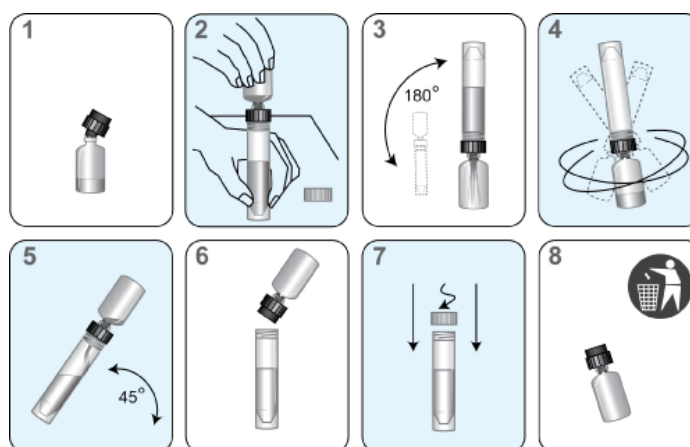
B. Reagensklargøring af et nyt kit

Bemærkning: Reagensrekonstituering skal udføres, inden der påbegyndes arbejde på Panther System.

1. For at rekonstituere amplifikations-, enzym- og probereagenser kombineres flaskerne med frysetørret reagens med rekonstitutionsopløsningen. Hvis rekonstitutionsopløsningerne opbevares nedkølet, skal de have stuetemperatur inden brug.
 - a. Anbring hver enkelt rekonstitutionsopløsning parvist med det tilhørende frysetørrede reagens. Sørg for, at rekonstitutionsopløsningen og reagenset har matchende etiketfarver, før du fastgør rekonstitueringsmanchetten.
 - b. Kontrollér lotnumrene på stregkodelisten for hovedlot for at sikre, at de korrekte reagenser er grupperet.
 - c. Åbn det frysetørrede reagenshætteglas, og indsæt rekonstitueringsmanchettens ende med fordybning med et fast tryk i hætteglassets åbning (Figur 1, trin 1).
 - d. Åbn den tilhørende rekonstitutionsopløsning, og læg låget på et rent, afdækket arbejdsbord.
 - e. Indsæt den anden ende af rekonstitueringsmanchetten i hætteglassets åbning med et fast tryk, mens du holder flasken med opløsning på bordet (Figur 1, trin 2).
 - f. Vend langsomt op og ned på de samlede flasker. Lad opløsningen løbe fra flasken ind i hætteglasset (Figur 1, trin 3).
 - g. Hvirvl forsigtigt opløsningen i flasken for at blande den grundigt. Pas på ikke at få indholdet til at skumme, mens flasken hvirvles rundt (Figur 1, trin 4).
 - h. Vent på, at det frysetørrede reagens går i opløsning, vend dernæst op og ned på de samlede flasker igen med en hældning på en 45° vinkel for at minimere skumdannelse (Figur 1, trin 5). Lad al væsken løbe tilbage i plastflasken.
 - i. Fjern rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (Figur 1, trin 6).
 - j. Sæt låget på plastflasken igen. Registrér operatørinitialer og rekonstitueringsdatoen på etiketten (Figur 1, trin 7).
 - k. Bortskaf rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (Figur 1, trin 8).

Advarsel: Undgå, at der dannes skum, når reagenserne rekonstitueres. Skum påvirker niveaumålingen negativt i Panther System.

Bemærkning: Bland omhyggeligt amplifikations-, enzym-, probe- og selektionsreagens ved at vende forsigtigt op og ned på det, inden det sættes i systemet. Pas på, der ikke dannes skum, mens reagenserne vendes op og ned.



Figur 1. Panther System rekonstitutionsproces

2. Klargør target capture-arbejdsreagenset (wTCR):
 - a. Gruppér de korrekte flasker i par med TCR og IC.
 - b. Kontrollér reagenslotnumrene på stregkodelisten for hovedlot for at sikre, at de korrekte reagenser i kittet er grupperet i par.
 - c. Åbn flasken med TCR, og læg låget på en ren, afdækket arbejdsoverflade.
 - d. Åbn IC-flasken, og hæld hele indholdet i flasken med TCR. Det kan forventes, at der bliver en lille mængde væske tilbage i IC-flasken.
 - e. Sæt låg på flasken med TCR, og hvirvl forsigtigt opløsningen rundt, så indholdet blandes. Pas på, at der ikke dannes skum i dette trin.
 - f. Registrér operatørinitialer og dags dato på etiketten.
 - g. Bortskaf IC-flasken og låget.
 - h. Der kan dannes udfældning i wTCR, hvilket kan give ugyldige resultater på grund af fejl i volumetrisk verifikation. Udfældning kan opløses ved at varme wTCR ved 42 °C til 60 °C i op til 90 minutter. Lad wTCR blive afbalanceret ved stuetemperatur før brug. Må ikke bruges, hvis udfældningen vedvarer.
3. Klargør selektionsreagenset
 - a. Kontrollér reagenslotnummeret på Master Lot Barcode Sheet for at sikre, at det tilhører det pågældende kit.
 - b. Hvis selektionsreagenset indeholder udfældning, opvarmes selektionsreagenset ved 60 °C ± 1 °C i op til 45 minutter for at fremme opløsningen af udfældning. Bland forsigtigt flaskens indhold hvert 5. til 10. minut. Lad selektionsreagenset få stuetemperatur før brug. Må ikke bruges, hvis udfældningen eller uklarheden vedvarer.

Bemærkning: Bland omhyggeligt ved at vende alle reagenser forsigtigt om, inden de sættes i systemet. Pas på, der ikke dannes skum, mens reagenserne vendes op og ned.

- C. Klargøring af reagens for tidligere rekonstituerede reagenser
 1. Tidligere rekonstituerede amplifikations-, enzym- og probereagenser skal have stuetemperatur (15 °C til 30 °C), inden assayet påbegyndes.
 2. Hvis det rekonstituerede probereagens indeholder udfældning, der ikke bliver til opløsning igen ved stuetemperatur, opvarmes det ved en temperatur, som ikke må overstige 60 °C i 1 til 2 minutter. Må ikke bruges, hvis der er udfældning eller uklarhed.

3. Hvis wTCR indeholder udfældning, skal du varme wTCR ved 42 °C til 60 °C i op til 90 minutter. Lad wTCR blive afbalanceret ved stuetemperatur før brug. Må ikke bruges, hvis udfældningen vedvarer.
4. Hvis selektionsreagenset indeholder udfældning, opvarmes selektionsreagenset ved 60 °C ± 1 °C i op til 45 minutter for at fremme opløsningen af udfældning. Bland forsigtigt flaskens indhold hvert 5. til 10. minut. Lad selektionsreagenset få stuetemperatur før brug. Må ikke bruges, hvis udfældningen eller uklarheden vedvarer.
5. Bland omhyggeligt hvert reagens ved at vende forsigtigt op og ned på det, inden det sættes på systemet. Pas på, der ikke dannes skum, mens reagenserne vendes op og ned.
6. Der må ikke tilføjes reagens til reagensflaskerne. Panther System bemærker og afviser flasker, der er helt fyldt op.

D. Prøvehåndtering

1. Lad prøverne (kalibratorer, prøver og brugerens eventuelle egne eksterne kvalitetskontrolprøver) få stuetemperatur før behandling.
2. **Bland ikke prøver på vortexmixer.**
3. Efterse prøvereagensglassene, inden de sættes i stativet. Hvis et prøvereagensglas indeholder bobler eller har et lavere volumen, end det typisk observeres, centrifugeres røret i 5 minutter ved 420 RCF for at sikre, at der ikke er væske i hættten.

Bemærkning: Hvis trin 3 ikke følges, kan det resultere i væskeudslip fra hættten på prøvereagensglasset.

E. Klargøring af systemet

Sæt systemet op ifølge anvisningerne i *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Brugervejledning til Panther/Panther Fusion System) og afsnittet *Bemærkning til proceduren* nedenfor. Sørg for, at der anvendes reagensstativer og TCR-adaptorer af passende størrelse.

Bemærkninger til fremgangsmåden

A. Kalibratorer

1. For at fungere korrekt med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassaysoftwaren på Panther System, kræves to replikater af den negative kalibrator og hver positiv-kalibrator. Der kan sættes ét hætteglas med kalibrator i enhver position i stativet derpå i Sample Bay Lane på Panther System. Pipettering af prøver begynder, når ét af de to følgende forhold er blevet opfyldt:
 - a. Positive og negative kalibratoer bliver i øjeblikket behandlet af Panther System.
 - b. Der er registreret gyldige resultater for kalibratorerne på Panther System.
2. Når kalibratorreagensglassene er blevet pipetteret og behandlet for et specifikt reagenskit, kan der køres prøver med det tilknyttede assayreagenskit i op til 24 timer, medmindre:
 - a. Kalibratoer er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede assayreagenskit fjernes fra Panther System.
 - c. Det tilknyttede assayreagenskit har overskredet stabilitetsgrænsen.
3. Forsøg på at pipettere mere end to replikater fra kalibratorreagensglasset kan føre til fejl pga. utilstrækkelig mængde.

B. Temperatur

Stuetemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Handskepudder

Som i alle reagenssystemer kan for meget pudder på visse handsker forårsage kontaminering af åbnede reagensglas. Det anbefales at bruge handsker uden pudder.

Procedurer for kvalitetskontrol

A. Validitetskriterier for kørsel

Softwaren bestemmer automatisk kørselsvaliditet. Softwaren vil ugyldiggøre en kørsel, hvis nogle af de følgende betingelser opstår:

- Mere end ét ugyldigt negativ kalibrator-replikat.
- Mere end ét ugyldigt positiv kalibrator 1-replikat.
- Mere end ét ugyldigt positiv kalibrator 2-replikat.
- Mere end 1 ud af 6 ugyldige kalibratorreplikater sammenlagt.

En kørsel kan blive ugyldiggjort af en operatør, hvis der observeres tekniske problemer, problemer hos operatøren eller med instrumentet under udførelsen af assayet.

En ugyldig kørsel skal gentages. Afbrudte kørsler skal gentages.

B. Godkendelseskriterier for kalibrator

I tabellen nedenfor defineres RLU-kriterierne for replikater af negative og positive kalibrators.

| | Panther System |
|-----------------------------|--|
| Negativ kalibrator | |
| 18/45 RLU | ≥ 0 og ≤ 60.000 RLU |
| IC/16 RLU | ≥ 75.000 og ≤ 300.000 RLU |
| Positiv-kalibrator 1 | |
| 18/45 RLU | ≥ 800.000 og $\leq 2.200.000$ RLU |
| IC/16 RLU | ≤ 475.000 RLU |
| Positiv-kalibrator 2 | |
| 18/45 RLU | ≤ 115.000 RLU |
| IC/16 RLU | ≥ 625.000 og $\leq 4.000.000$ RLU |

C. IC Cutoff

IC-cutoff bestemmes af IC-/16-analytsignalet fra gyldige, negative kalibratorreplikater.

$$\text{IC-cutoff} = 0,5 \times [\text{gennemsnitlig IC/16 RLU af de gyldige, negative kalibratorreplikater}]$$

D. Analyt 16-cutoff

Analyt-cutoff for HPV 16 bestemmes af IC/16 RLU-signalet fra de gyldige, negative kalibratorreplikater og de positive kalibrator 2-replikater.

$$\text{Analyt 16-cutoff} = 2 \times [\text{gennemsnitlig IC/16 RLU af de gyldige, negative kalibratorreplikater}] + 0,1 \times [\text{gennemsnitlig IC/16 RLU af de gyldige, positive kalibrator 2-replikater}]$$

E. Analyt 18/45-cutoff

Analyt-cutoff for HPV 18/45 bestemmes af 18/45 RLU-signalet fra de gyldige, negative kalibratorreplikater og de positive kalibrator 1-replikater.

$$\text{Analyt 18/45-cutoff} = 1 \times [\text{gennemsnitlig 18/45 RLU af de gyldige, negative kalibratorreplikater}] + 0,18 \times [\text{gennemsnitlig 18/45 RLU af de gyldige, positive kalibrator 1-replikater}]$$

F. Beregning af analyt 16-signal til cutoff (S/CO)

Analyt S/CO for HPV 16 bestemmes af testprøvens IC/16 RLU-signal og analyt 16-cutoff for kørslen.

$$\text{Analyt 16 S/CO} = \frac{\text{testprøvens IC/16 RLU}}{\text{analyt 16-cutoff}}$$

G. Beregning af analyt 18/45-signal til cutoff (S/CO)

Analyt S/CO for HPV 18/45 bestemmes af testprøvens 18/45 RLU-signal og analyt 18/45-cutoff for kørslen.

$$\text{Analyt 18/45 S/CO} = \frac{\text{testprøvens 18/45 RLU}}{\text{analyt 18/45-cutoff}}$$

Tolkning af testresultater

Testresultaterne bestemmes automatisk af assaysoftwaren. Et testresultat kan være negativt for både HPV 16 og HPV 18/45, negativt for HPV 16 og positivt for HPV 18/45, positivt for HPV 16 og negativt for HPV 18/45, positivt for både HPV 16 og HPV 18/45 eller ugyldigt ifølge de IC RLU- og S/CO-forhold, der er beskrevet i tabellen nedenfor. Et testresultat kan også være ugyldigt på grund af, at andre parameter (f.eks. abnorm kurveform) er uden for de normale, forventede områder. Ugyldige testresultater skal testes igen.

CSCT Kit-prøver kan fortyndes for at slippe af med potentielle hæmmende stoffer. Fortynd 1 del af den ugyldige prøve i 8 dele prøvetransportmedie (opløsningen i CSCT Kit-rør); for eksempel 560 µl prøve i et nyt CSCT Kit-rør, som indeholder 4,5 ml prøvetransportmedie. Vend forsigtigt op og ned på den fortyndede prøve for at blande den. Undgå skumdannelse. Test den fortyndede prøve i henhold til standardassayproceduren.

Bemærkning: Fortynd ikke en ugyldig fortyndet prøve. Hvis en fortyndet prøve giver et ugyldigt resultat, skal der udtages en ny prøve fra patienten.

| Resultat med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay | Kriterier |
|--|--|
| Negativ - 16 Negativ - 18/45 | IC/HPV 16 RLU \geq IC-cuttoff og HPV 16 S/CO $<1,00$ og HPV 18/45 S/CO $<1,00$ |
| Negativ - 16 Positiv - 18/45 | HPV 16 S/CO $<1,00$ og HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ og HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$ |
| Positiv - 16 Negativ - 18/45 | HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ og IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ og HPV 18/45 S/CO $<1,00$ |
| Positiv - 16 Positiv - 18/45 | HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ og IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ og HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ og HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$ |
| Ugyldig | HPV 16 S/CO $<1,00$ og HPV 18/45 S/CO $<1,00$ og IC/HPV 16 RLU $<IC-cuttoff$ eller IC/HPV 16 RLU $>4.000.000$ eller HPV 18/45 RLU $>3.000.000$ |

Begrænsninger

- A. Der er ikke blevet evalueret andre prøvetyper end dem, der er identificeret i den tilsigtede anvendelse.
- B. Ydeevnen af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet er ikke blevet evalueret for HPV-vaccinerede personer.
- C. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet er ikke blevet vurderet i sager med mistanke om seksuelt misbrug.
- D. Prævalensen af HPV-infektion i en population kan påvirke ydeevnen. Positive prædiktive værdier falder, når der testes populationer med lav prævalens eller individer uden risiko for infektion.
- E. ThinPrep væskebaserede cytologiprøver, der indeholder mindre end 1 ml efter klargøring af ThinPrep Pap-testobjektglas, anses for at være utilstrækkelige til Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet.
- F. Testresultaterne kan blive påvirket af forkert prøvetagning, -opbevaring eller -behandling.
- G. Den interne kontrol overvåger target capture-, amplifikations- og detektionstrinnene i analysen. Den er ikke beregnet til at kontrollere, om cervikal prøveudtagning er tilstrækkelig.
- H. Et negativt resultat med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet udelukker ikke muligheden for cytologiske abnormiteter eller fremtidige eller underliggende CIN2, CIN3 eller cancer.
- I. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet giver kvalitative resultater. Der kan derfor ikke påvises korrelation mellem størrelsen af et positivt assaysignal og ekspressionsniveauet af mRNA i en prøve.
- J. Detektion af højrisiko HPV (type 16, 18 og 45) mRNA afhænger af antallet af kopier, der er til stede i prøven, og kan påvirkes af prøveudtagningsmetoder, patientfaktorer, infektionsstadium og tilstedeværelsen af interfererende stoffer.
- K. Infektion med HPV er ikke en indikator for cytologisk HSIL eller underliggende højgradigt CIN, og det betyder heller ikke, at CIN2, CIN3 eller cancer vil udvikle sig. De fleste kvinder, der er inficeret med en eller flere højrisiko HPV-typer, udvikler ikke CIN2, CIN3 eller kræft.
- L. Følgende kan interferere med udførelsen af assayet, når de er til stede i koncentrationer, der er højere end de specificerede: vaginale glide midler (indeholdende Polyquaternium 15) ved 1% w/v, anti-svampecreme (indeholdende tioconazol) ved 0,03% w/v, slim ved 0,3% w/v, intravaginale hormoner (indeholdende progesteron) ved 1% w/v, Trichomonas vaginalis ved 3×10^4 celler/ml.
- M. Høje koncentrationer af HPV 45 kan reducere Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayets evne til at detektere tilstedeværelsen af HPV 16 ved lave niveauer.
- N. Effekten af andre potentielle variabler såsom vaginalt udflåd, brug af tamponer osv. og prøvetagningsvariabler er ikke blevet evalueret.
- O. Brug af denne anordning kan være begrænset til personale, der er uddannet i brugen af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet.
- P. Krydskontaminering af prøver kan forårsage falsk positive resultater. Hyppigheden af overførsel i forbindelse med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System er 0,19%, hvilket blev bestemt i et ikke-klinisk studie.
- Q. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet skal fortolkes sammen med andre laboratorie- og kliniske data, som klinikerne har til rådighed.

Forventede resultater med Panther System: Prævalens af højrisiko HPV mRNA

Prævalensen af højrisiko HPV-infektion varierer meget og påvirkes af flere faktorer, hvoraf alder er den største. I mange undersøgelser har man undersøgt HPV-prævalens ud fra detektion af HPV-DNA, dog rapporterer nogle få undersøgelser prævalens baseret på detektion af HPV-onkogen mRNA. Kvinder fra en række forskellige kliniske laboratorier (n=18), der repræsenterer en bred geografisk fordeling og en forskelligartet befolkning (10 stater i USA) blev indskrevet i et prospektivt klinisk studie kendt som CLEAR-studiet for at evaluere Aptima HPV-assayet, som detekterer 14 højrisiko HPV-typer. Prøver fra kvinder i CLEAR-studiet med Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System blev evalueret på tre testlaboratorier med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System i et separat klinisk studie. Prævalensen af HPV 16 18/45 såvel som de resterende 11 højrisiko HPV-typer, der blev observeret i det kliniske studie, baseret på resultater af test med Aptima HPV-assayet og Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System, blev kategoriseret overordnet og efter aldersgruppe samt efter testlaboratorie. Et negativt resultat for Aptima HPV-assayet på Panther System indikerer, at ingen af de 14 højrisiko HPV-typer er til stede, og blev betegnet som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative på Panther System med henblik på analyse. Resultaterne er vist i Tabel 1 for ASC-US-populationen (atypiske pladeepitelceller af ikke fastslået betydning) og NILM-populationen (negativ for intraepitellæsioner eller malignitet).

Tabel 1: Højrisiko HPV mRNA-prævalens i populationer efter aldersgruppe, testlaboratorie og alle kombineret

| | Positivitetsfrekvens% (x/n) | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| | ASC-US-population (≥21 år) | | | | NILM-population (≥30 år) | | | |
| | HPV 16 Pos | HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 11 andet HR* Pos | HPV 16 Pos | HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 11 andet HR* Pos |
| Alle | 7,8 (71/911) | 5,3 (48/911) | 0,3 (3/911) | 26,0 (237/911) | 0,5 (50/10.839) | 0,5 (49/10.839) | <0,1 (1/10.839) | 3,6 (391/10.839) |
| Aldersgruppe (år) | | | | | | | | |
| 21 til 29 | 13,4 (52/388) | 5,2 (20/388) | 0,5 (2/388) | 37,9 (147/388) | Udfyldes ikke | Udfyldes ikke | Udfyldes ikke | Udfyldes ikke |
| 30 til 39 | 5,5 (14/255) | 6,7 (17/255) | 0,4 (1/255) | 23,1 (59/255) | 0,7 (31/4.183) | 0,7 (31/4.183) | 0 (0/4.183) | 5,1 (215/4.183) |
| ≥ 40 | 1,9 (5/268) | 4,1 (11/268) | 0 (0/268) | 11,6 (31/268) | 0,3 (19/6.656) | 0,3 (18/6.656) | <0,1 (1/6.656) | 2,6 (176/6.656) |
| Testlaboratorie** | | | | | | | | |
| 1 | 5,6 (17/304) | 6,6 (20/304) | 0,3 (1/304) | 27,0 (82/304) | 0,4 (16/3.610) | 0,4 (16/3.610) | <0,1 (1/3.610) | 3,6 (130/3.610) |
| 2 | 9,6 (29/303) | 3,6 (11/303) | 0,3 (1/303) | 26,4 (80/303) | 0,5 (18/3.614) | 0,4 (15/3.614) | 0 (0/3.614) | 3,6 (130/3.614) |
| 3 | 8,2 (25/304) | 5,6 (17/304) | 0,3 (1/304) | 24,7 (75/304) | 0,4 (16/3.615) | 0,5 (18/3.615) | 0 (0/3.615) | 3,6 (131/3.615) |

N/A = Udfyldes ikke, HR = højrisiko, Pos = positiv

Bemærk: Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater på Panther System blev betegnet som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative på Panther System med henblik på analyse.

* HPV-type 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68

** I NILM-populationen, ikke alle emner med negative Aptima HPV-assayresultater på Panther System blev testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System. Til analysen efter testlaboratorie blev resultaterne for disse kvinder tilfældigt tildelt et af de 3 testlaboratorier.

Panther System Assay præstation

Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev første gang lanceret på Tigris DTS System i 2012. I 2013 blev indikationerne udvidet til at bruge Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplatform til Tigris DTS-systemet. Begge systemer er beregnet til fuldt ud at automatisere amplifieret nukleinsyretestning i diagnostiske assays. Testning af udvalgte assay-ydeevner udført på Tigris DTS-systemet blev anvendt til at understøtte assay-ydeevne på Panther System.

Design for klinisk studie med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med væskebaserede ThinPrep-cytologiprøver

Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System blev evalueret ved hjælp af prøver efter henvisning til cytologisk undersøgelse, som var indsamlet fra samtykkende kvinder under det prospektive, amerikanske kliniske multicenterstudie kendt som CLEAR-studiet.

CLEAR-studiet – evaluering ved baseline

CLEAR-studiet blev udført for at bestemme den kliniske ydeevne af Aptima HPV-assayet på Tigris DTS System med hensyn til detektion af cervikal intraepitelial neoplasie af grad 2 eller mere alvorlig cervikal sygdom (\geq CIN2). CLEAR-studiet omfattede en baselineevaluering og en 3-års opfølgningsevaluering. Kvinderne blev indskrevet i enten ASC-US-studiet eller NILM-studiet baseret på deres henvisnings ThinPrep væskebaserede cytologieresultater fra rutinemæssig livmoderhalskræftscreening. ASC-US-undersøgelsespopulationen inkluderede kvinder på 21 år og ældre med cytologiske ASC-US-resultater, og NILM-undersøgelsespopulationen inkluderede kvinder i alderen 30 år og ældre med cytologiske NILM-resultater.

Kvinder fra 18 kliniske laboratorier, primært obstetriske/gynækologiske klinikker, som dækkede en bred geografisk fordeling og en forskelligartet befolkning, blev indskrevet. Ved baseline blev resterende henvisningscytologiprøver testet med både Aptima HPV-assayet på Tigris DTS System og en FDA-godkendt HPV DNA-test. Disse prøver blev derefter opdelt i aliquoter, der blev arkiveret og opbevaret ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, indtil de blev testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay på Panther System i det kliniske studie med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay.

Ved baseline blev alle kvinder i ASC-US-studiet henvist til kolposkopi, uanset deres resultater med Aptima HPV-assayet på Tigris DTS System og FDA-godkendte HPV DNA-test. Der blev udtaget en endocervikal curettage (ECC)-biopsi og cervikale slagbiopsier (1 biopsi fra hver af de 4 kvadranter). Hvis der var synlig læsion, blev der taget en slagbiopsi (styret metode; 1 biopsi pr. læsion), og kvadranter uden en synlig læsion blev biopsieret i overgangen mellem pladeepitel og columnaepitel (tilfældig metode).

I NILM-studiet blev kvinder, der var positive med Aptima HPV-assayet på Tigris DTS System og/eller den FDA-godkendte HPV-DNA-test, såvel som tilfældigt udvalgte kvinder, der var negative med begge analyser, henvist til kolposkopi til baseline-evalueringen. En ECC-biopsi blev udtaget fra hver kvinde, der fik foretaget kolposkopi. Slagbiopsier blev kun udtaget fra synlige læsioner (direkte metode; 1 biopsi pr. læsion).

Sygdomsstatus blev bestemt ud fra et konsensushistologisk reviewpanel, som var baseret på enighed mellem mindst 2 patologiekspertter. De sagkyndige patologer var maskeret for kvindernes HPV- og cytologistatus samt hinandens histologiske diagnoser. Hvis de 3 patologer var uenige, gennemgik alle 3 patologer objektglas i et flerhovedet mikroskop for at nå til konsensus. Efterforskere, klinikere og kvinder blev maskeret for HPV-testresultaterne indtil efter afslutningen af kolposkopibesøget for at undgå bias.

Ved baseline blev den kliniske ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System med hensyn til detektion af \geq CIN2 og cervikal intraepitelial neoplasi af grad 3 eller mere alvorlig cervikal sygdom (\geq CIN3) vurderet i forhold til den cervikale sygdomsstatus, der blev bestemt ved baseline.

CLEAR-studiet – opfølgningsevaluering

Kvinder i NILM-studiet fra 14 kliniske laboratorier var berettiget til at deltage i studiets 3-årige opfølgningsfase, hvis: i) de havde et kolposkopibesøg ved baseline, og de ikke havde \geq CIN2, eller ii) de ikke havde et kolposkopibesøg ved baseline. Studiets opfølgningsfase bestod af årlige besøg. Ved disse besøg blev der udført cervikal prøvetagning for hver kvinde, og nogle kvinder blev også testet med en FDA-godkendt HPV-test. Kvinder med ASC-US eller mere alvorlige cytologiretultater i opfølgningsperioden blev henvist til kolposkopi ved brug af de samme biopsi- og histologiske undersøgelsesprocedurer, som blev udført til baseline-evalueringen. Cervikal sygdomsstatus ved et opfølgningsbesøg blev betragtet som "negativ" baseret på NILM-cytologi eller, for kvinder med abnorme cytologiske testresultater, baseret på normal eller CIN1 ud fra et konsensushistologisk reviewpanel. Kvinder, der havde \geq CIN2 påvist i opfølgningsperioden, blev anset for at have afsluttet opfølgningen og blev ikke kaldt til flere besøg, efter at \geq CIN2 var påvist. Kvinder, der ikke havde fået \geq CIN2 påvist i opfølgningsperioden, men som deltog i et studiebesøg i opfølgningsår 1 og/eller opfølgningsår 2, og som deltog i et studiebesøg i opfølgningsår 3, blev anset for at have afsluttet opfølgning.

Formålet med opfølgningsstudiet var at sammenligne den kumulative 3-årsrisiko for livmoderhalssygdom hos kvinder med baseline-positive Aptima HPV-assay- og baseline-positive Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater med den kumulative 3-årsrisiko for cervikal sygdom hos kvinder med baseline-positive Aptima HPV-assay- og baseline-negative Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater. 3-årsstatusen for livmoderhalssygdom blev bestemt som følger:

- Positiv cervikal sygdomsstatus (\geq CIN2 og/eller \geq CIN3) – Kvinder, der havde fået \geq CIN2 påvist ved baseline eller under opfølgning.
- Negativ cervikal sygdomsstatus ($<$ CIN2) – Kvinder, der gennemførte opfølgning uden detektion af \geq CIN2, og som ikke blev anset for at have "ubestemt" livmoderhalssygdomsstatus.
- Ubestemt status for livmoderhalssygdomme – Kvinder, der havde unormale cytologiske testresultater under opfølgningen, og som ikke havde et efterfølgende resultat ud fra et konsensushistologisk reviewpanel, eller kvinder med utilstrækkelig cytologi ved deres sidste besøg.
- Tabt for opfølgning – Kvinder, der ikke gennemførte opfølgningen, og som ikke blev anset for at have "ubestemt" livmoderhalssygdomsstatus.

Den kliniske ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet til detektion af \geq CIN2 og \geq CIN3 blev evalueret i forhold til den 3-årsstatusen for livmoderhalssygdom.

ASC-US population \geq 21 år: Klinisk ydeevne for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med væskebaserede ThinPrep-cytologiprøver

I alt var der 404 evaluerbare kvinder på 21 år eller ældre med ASC-US-cytologiretultater og Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System, hvis prøver efter henvisning til cytologisk undersøgelse var kvalificerede til testning med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay på Panther System. Af disse havde 45 kvinder ikke tilstrækkelig mængde af henvisningscytologiprøvemateriale tilgængeligt til testning i denne undersøgelse, og 6 havde ubestemte sygdomsdiagnoser, så efter en analyse af manglende værdier valgte man ikke at inkludere dem i ydeevneberegningerne. De 353 evaluerbare kvinder med fastslået sygdomsstatus havde gyldige resultater fra Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System baseret på reflekstestning fra et Aptima HPV-assay-positivt resultat på Panther System. Syvogtres (67) kvinder havde \geq CIN2 og 30 havde \geq CIN3.

Af de 353 evaluerbare kvinder med Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System havde 118 kvinder Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-positive resultater på Panther System, hvilket

indikerer tilstedeværelsen af HPV 16 og/eller HPV 18/45. 235 havde negative resultater, hvilket indikerer tilstedeværelsen af en eller flere af de andre 11 højrisiko HPV typer, der påvises med Aptima HPV-assayet (dvs. HPV-type 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68). Yderligere 539 evaluerbare kvinder på 21 år eller ældre med ASC-US-cytologiresultater havde negative resultater med Aptima HPV-assayet på Panther System. Et negativt resultat for Aptima HPV-assayet indikerer, at ingen af de 14 højrisiko HPV typer er til stede, og blev betegnet som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative på Panther System med henblik på analyse. Prævalensen af \geq CIN2 og \geq CIN3 hos evaluerbare kvinder med ASC-US-cytologiresultater var henholdsvis 9,1% og 3,8%. Baseret på testning med Panther System præsenteres resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet ud fra diagnose med Aptima HPV-assayresultat og konsensushistologisk reviewpanel i Tabel 2.

Tabel 2: ASC-US-population \geq 21 år: Resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet ved diagnose ud fra et konsensushistologisk reviewpanel

| Resultat med Aptima HPV Assay | Resultat med AHPV-GT Assay* | Fortolkning | Diagnose ud fra et konsensushistologisk reviewpanel | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|---|--------|------|------|------|--------|-------|
| | | | Ubestemt** | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer | I alt |
| Positivt | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Pos | 1 | 26 | 18 | 11 | 15 | 0 | 71 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | HPV 18/45 Pos | 3 | 23 | 16 | 2 | 3 | 1 | 48 |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 2 | 132 | 70 | 23 | 10 | 0 | 237 |
| I alt | | | 6 | 182 | 104 | 37 | 29 | 1 | 359 |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg*** | HR HPV Neg | 13 | 450 | 75 | 10 | 4 | 0 | 552 |
| I alt | | | 19 | 632 | 179 | 47 | 33 | 1**** | 911 |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, CIN1 = cervikal intraepitelial neoplasi af grad 1, HR = højrisiko, Neg = negativ, Pos = positiv

*Alle prøver havde endelige resultater (efter endelig test eller efter afklaring af indledende ugyldige pr. procedure).

**19 kvinder deltog i kolposkopibesøget, men en diagnose kunne ikke bestemmes af følgende årsager: <5 biopsiprøver opnået alle med histologiske resultater på normal/CIN1 (n=15), ingen biopsier indsamlet (n=3) og biopsiobjektglas mistet (n=1).

*** Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

****En kvinde havde adenocarcinom in situ (AIS).

Den absolutte risiko for sygdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) ud fra Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultat og Aptima HPV-assayresultat er vist i Tabel 3. Risikoen for \geq CIN2 hos kvinder med tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45 var 28,8% sammenlignet med 14,0% hos kvinder med en eller flere af de andre 11 højrisiko HPV-typer til stede og 2,6% hos kvinder uden tilstedeværelse af højrisiko HPV-typer. Absolut risiko er vist efter aldersgruppe i Tabel 4.

Tabel 3: ASC-US-population \geq 21 år: Absolut risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet

| Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 28,8 (34/118) (22,2; 35,7) | 16,9 (20/118) (12,1; 21,8) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 37,1 (26/70) (27,4; 47,4) | 21,4 (15/70) (13,8; 29,5) |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 13,3 (6/45) (5,5; 25,1) | 8,9 (4/45) (2,9; 19,1) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 66,7 (2/3) (15,2; 98,2) | 33,3 (1/3) (1,8; 84,6) |
| | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 14,0 (33/235) (10,7; 17,7) | 4,3 (10/235) (2,3; 6,7) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 19,0 (67/353) (16,8; 21,1) | 8,5 (30/353) (7,1; 9,6) |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 2,6 (14/539) (1,5; 4,0) | 0,7 (4/539) (0,2; 1,6) |
| Prævalens | | | 9,1% (81/892) | 3,8% (34/892) |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Table 4: ASC-US-population ≥21 år: Absolut risiko for ≥CIN2 og ≥CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe

| | Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | ≥CIN2 | ≥CIN3 |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| 21 til 29 år | Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 27,4 (20/73) (19,0; 36,2) | 16,4 (12/73) (10,3; 22,5) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 29,4 (15/51) (18,8; 41,1) | 19,6 (10/51) (11,3; 28,5) |
| | | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 15,0 (3/20) (3,6; 34,6) | 5,0 (1/20) (0,2; 21,6) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 100 (2/2) (27,0; 100) | 50,0 (1/2) (2,9; 97,1) |
| | | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 17,1 (25/146) (12,7; 21,7) | 5,5 (8/146) (2,8; 8,6) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 20,5 (45/219) (17,9; 23,0) | 9,1 (20/219) (7,5; 10,2) | |
| | Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 4,2 (7/166) (1,9; 7,6) | 0,6 (1/166) (0,0; 2,7) |
| Prævalens | | | | 13,5% (52/385) | 5,5% (21/385) |
| 30 til 39 år | Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 30,0 (9/30) (16,5; 43,9) | 16,7 (5/30) (6,9; 26,2) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 50,0 (7/14) (24,2; 74,2) | 21,4 (3/14) (5,1; 41,6) |
| | | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 13,3 (2/15) (1,3; 35,2) | 13,3 (2/15) (1,3; 32,1) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0 (0/1) (0,0; 93,5) | 0 (0/1) (0,0; 93,3) |
| | | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 12,1 (7/58) (5,7; 19,5) | 3,4 (2/58) (0,5; 8,5) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 18,2 (16/88) (13,4; 22,3) | 8,0 (7/88) (4,6; 10,0) | |
| | Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 1,8 (3/163) (0,4; 4,3) | 0,6 (1/163) (0,0; 2,4) |
| Prævalens | | | | 7,6% (19/251) | 3,2% (8/251) |
| ≥40 år | Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 33,3 (5/15) (12,4; 55,0) | 20,0 (3/15) (4,1; 36,0) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 80,0 (4/5) (36,8; 99,0) | 40,0 (2/5) (6,3; 78,2) |
| | | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 10,0 (1/10) (0,4; 36,6) | 10,0 (1/10) (0,4; 33,1) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | --- (0/0) | --- (0/0) |
| | | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 3,2 (1/31) (0,1; 13,2) | 0 (0/31) (0,0; 7,8) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 13,0 (6/46) (6,1; 19,7) | 6,5 (3/46) (1,7; 10,9) | |
| | Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 1,9 (4/210) (0,6; 3,4) | 1,0 (2/210) (0,1; 2,0) |
| Prævalens | | | | 3,9% (10/256) | 2,0% (5/256) |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Den relative risiko for sygdom for positive Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay versus negative udfald vises i Tabel 5. Kvinder, der havde tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45, havde 11,1 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN2 og 22,8 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN3 end kvinder uden tilstedeværelse af højrisiko HPV-typer. Kvinder, der havde tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45, havde 2,1 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN2 og 4,0 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN3 end kvinder med tilstedeværelse af en eller flere af de 11 øvrige højrisiko HPV-typer.

Tabel 5: ASC-US-population \geq 21 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet

| Tolkning af resultat for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| | Relativ risiko (95 % CI) | Relativ risiko (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus HR HPV negativt | 11,1 (6,2; 20,0) | 22,8 (8,0; 65,6) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus andet HR HPV positivt | 2,1 (1,3; 3,1) | 4,0 (1,9; 8,2) |
| Andet HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 5,4 (2,9; 9,9) | 5,7 (1,8; 18,1) |
| HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 7,3 (4,2; 12,8) | 11,5 (4,1; 32,2) |
| Prævalens | 9,1% (81/892) | 3,8% (34/892) |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Sandsynlighedsforhold (\geq CIN2 og \geq CIN3) for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater vises i Tabel 6. HPV-typerne 16, 18 og/eller 45 var med 4,1 gange større sandsynlighed til stede hos en kvinde med \geq CIN2 og med 5,2 gange større sandsynlighed til stede hos en kvinde med \geq CIN3.

Tabel 6: ASC-US-population \geq 21 år: Sandsynlighedsforhold for \geq CIN2 og \geq CIN3 ud fra resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet

| Tolkning af resultat for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt | 4,1 (2,9; 5,6) | 5,2 (3,5; 7,0) |
| Andet HR HPV positivt | 1,6 (1,2; 2,1) | 1,1 (0,6; 1,8) |
| HR HPV negativt | 0,3 (0,2; 0,4) | 0,2 (0,1; 0,4) |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

NILM-population ≥ 30 år: Klinisk ydeevne for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med væskebaserede ThinPrep-cytologiprøver ved baseline

I alt var der 512 evaluerbare kvinder på 30 år eller ældre med NILM-cytologieresultater og Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System, hvis prøver efter henvisning til cytologisk undersøgelse var kvalificerede til testning med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay. Af disse havde 21 kvinder (11 fik foretaget kolposkopi, og 10 fik ikke foretaget kolposkopi) ikke et prøvevolumen fra henvisning til cytologisk undersøgelse tilgængeligt til testning i denne undersøgelse, og efter en analyse af manglende værdier valgte man ikke at inkludere dem i ydeevneberegningerne. De 491 evaluerbare kvinder havde gyldige resultater med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet. Ud af disse fik 273 foretaget kolposkopi. Fjorten (14) kvinder havde \geq CIN2 og 10 havde \geq CIN3. 245 kvinder havde normal/CIN1 histologi. 14 kvinder havde ubestemt sygdomsstatus.

Af de 259 evaluerbare kvinder med fastslået sygdomsstatus og Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System ved baseline havde 65 Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-positive resultater på Panther System, hvilket indikerer tilstedeværelsen af HPV 16 og/eller HPV 18/45. 194 havde negative resultater, hvilket indikerer tilstedeværelsen af en eller flere af de andre 11 højrisiko HPV-typer. Yderligere 549 evaluerbare kvinder på 30 år eller ældre med cytologiske NILM-resultater og fastslået sygdomsstatus havde negative resultater fra Aptima HPV-assayet på Panther System. Et negativt resultat for Aptima HPV-assayet indikerer, at ingen af de 14 højrisiko HPV-typer er til stede, og blev betegnet som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative på Panther System med henblik på analyse. Resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet ud fra diagnose med Aptima HPV-assayresultat og konsensushistologisk reviewpanel præsenteres i Tabel 7.

Tabel 7: NILM-population ≥ 30 år: Resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet ved diagnose ud fra et konsensushistologisk reviewpanel ved baseline

| Resultat med Aptima HPV Assay | Resultat med AHPV-GT Assay* | Fortolkning | Diagnose ud fra et konsensushistologisk reviewpanel | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|---|--------|------|------|------|--------|-------|
| | | | Ubestemt** | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer | I alt |
| Positivt | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Pos | 2 | 28 | 0 | 0 | 3 | 1 | 34 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | HPV 18/45 Pos | 1 | 28 | 1 | 1 | 0 | 2 | 33 |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 11 | 175 | 12 | 3 | 4 | 0 | 205 |
| I alt | | | 14 | 232 | 13 | 4 | 7 | 3 | 273 |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg*** | HR HPV Neg | 31 | 527 | 16 | 5 | 1 | 0 | 580 |
| I alt | | | 45 | 759 | 29 | 9 | 8 | 3**** | 853 |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ

*Alle prøver havde endelige gyldige resultater (efter indledende test eller efter afklaring af indledende ugyldige pr. procedure).

**45 kvinder deltog i kolposkopibesøget, men en diagnose kunne ikke bestemmes af følgende årsager: konsensus kunne ikke nås på grund af utilstrækkelige prøver (n=29), ingen biopsier indsamlet på grund af underliggende faktorer (n=13), ingen biopsier indsamlet eller gennemgået på grund af fejl (n=3).

*** Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

****Tre kvinder havde adenocarcinom in situ (AIS).

Af de 491 kvinder med Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther System og Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-resultater på Panther System havde 232 kvinder uverificeret (inklusive ubestemt) sygdomsstatus (Tabel 8). Af de 10.348 kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater fra det oprindelige CLEAR-forsøg havde 9.799 ikke-verificeret sygdomsstatus. Fordi undersøgelsen var designet således, at kun tilfældigt udvalgte kvinder med negative resultater for både Aptima HPV-assayet på Tigris DTS System og den FDA-godkendte DNA-test blev henvist til kolposkopi, var andelen af kvinder med uverificeret sygdomsstatus høj i denne gruppe (96,2%). For at korrigere for denne verifikationsbias der anvendt en metode med multipel imputation til at estimere antallet af kvinder med sygdom, der ville være blevet identificeret, hvis alle kvinder havde gennemgået kolposkopi givet testresultaterne. For denne metode blev manglende sygdomsstatus imputeret baseret på resultaterne af Aptima HPV-assayet på Panther System, Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System og den FDA-godkendte HPV-DNA-test. Der præsenteres både verifikationsbias-justerede ydelsesestimater og ujusterede ydelsesestimater baseret på de 808 kvinder med verificeret sygdomsstatus.

Tabel 8: NILM-population ≥ 30 år: Klassificering af evaluerbare NILM-kvinder ud fra resultater af Aptima HPV-assayet, Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet, HPV DNA-test, sygdomsstatus ($\geq \text{CIN}2$ og $\geq \text{CIN}3$) og sygdomsverifikationsstatus ved baseline

| Resultat med Aptima HPV Assay* | Resultat med AHPV-GT Assay* | HPV DNA-test | Kvinder i alt | Bekræftet sygdomsstatus: $\geq \text{CIN}2$ | | Bekræftet sygdomsstatus: $\geq \text{CIN}3$ | | Ubekræftet sygdomsstatus |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|---|---|---|---|--|
| | | | | Afdøde kvinder ($\geq \text{CIN}2$) | Ikke-afdøde kvinder ($< \text{CIN}2$) | Afdøde kvinder ($\geq \text{CIN}3$) | Ikke-afdøde kvinder ($< \text{CIN}3$) | Kvinder med ukendt sygdomsstatus (% ukendte) |
| Positivt | Positivt | Positivt | 88 | 6 | 52 | 5 | 53 | 30 (34,1%) |
| | Positivt | Negativ | 10 | 1 | 5 | 1 | 5 | 4 (40,0%) |
| | Positivt | Intet resultat** | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 (50,0%) |
| | Negativ | Positivt | 291 | 7 | 169 | 4 | 172 | 115 (39,5%) |
| | Negativ | Negativ | 85 | 0 | 14 | 0 | 14 | 71 (83,5%) |
| | Negativ | Intet resultat** | 15 | 0 | 4 | 0 | 4 | 11 (73,3%) |
| I alt | | | 491 | 14 | 245 | 10 | 249 | 232 (47,3%) |
| Negativt | Udfyldes ikke*** | Positivt | 282 | 3 | 177 | 1 | 179 | 102 (36,2%) |
| | Udfyldes ikke*** | Negativt | 9.467 | 2 | 362 | 0 | 364 | 9.103 (96,2%) |
| | Udfyldes ikke*** | Intet resultat** | 599 | 1 | 4 | 0 | 5 | 594 (99,2%) |
| I alt | | | 10.839 | 20 | 788 | 11 | 797 | 10.031 (92,5%) |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, N/A = Udfyldes ikke

*Alle prøver havde endelige gyldige resultater (efter indledende test eller efter afklaring af indledende ugyldige pr. procedure).

**616 kvinder med Aptima HPV-assayresultater havde ikke HPV DNA-testresultater primært på grund af utilstrækkelig mængde af cytologi prøven.

*** Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

De justerede absolutte risici for sygdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) ved baseline ud fra Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultat og Aptima HPV-assayresultat er vist i Tabel 9a. Risikoen for \geq CIN2 hos kvinder med tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45 var 9,7% sammenlignet med 3,2% hos kvinder med en eller flere af de andre 11 højrisiko HPV-typer til stede og 0,7% hos kvinder uden tilstedeværelse af højrisiko HPV-typer. De justerede absolutte risici for sygdom er vist samlet set i Tabel 9b og efter aldersgruppe i Tabel 10.

Tabel 9a: NILM-population \geq 30 år: Absolut risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (estimer justeret for verifikationsbias) ved baseline

| Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 9,7 (4,6; 20,2) | 8,5 (3,8; 19,2) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 10,4 (4,0; 27,1) | 10,3 (3,9; 27,1) |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 8,8 (2,9; 26,4) | 6,5 (1,7; 25,1) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0,0 | 0,0 |
| | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 3,2 (1,6; 6,3) | 1,8 (0,6; 4,9) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 4,6 (2,8; 7,4) | 3,2 (1,7; 5,9) |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 0,7 (0,2; 2,5) | 0,2 (0,0; 4,8) |
| Prævalens | | | 1,1% | 0,8% |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ, N/A = Udfyldes ikke

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Tabel 9b: NILM-population \geq 30 år: Absolut risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (ikke-justerede estimer) ved baseline

| Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 10,8 (7/65) (5,1; 17,7) | 9,2 (6/65) (4,3; 14,2) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 12,5 (4/32) (3,7; 25,2) | 12,5 (4/32) (3,9; 23,1) |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 9,4 (3/32) (2,2; 21,8) | 6,3 (2/32) (0,9; 16,8) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0,0 (0/1) (0,0; 93,5) | 0,0 (0/1) (0,0; 93,4) |
| | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 3,6 (7/194) (1,7; 6,0) | 2,1 (4/194) (0,7; 3,9) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 5,4 (14/259) (3,7; 6,8) | 3,9 (10/259) (2,6; 4,5) |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 1,1 (6/549) (0,5; 1,9) | 0,2 (1/549) (0,0; 0,8) |
| Prævalens | | | 2,5% (20/808) | 1,4% (11/808) |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ, N/A = Udfyldes ikke

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Table 10: NILM-population ≥30 år: Absolut risiko for ≥CIN2 og ≥CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (justerede estimater) ved baseline

| | Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | ≥CIN2 | ≥CIN3 |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| 30 til 39 år | Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 8,1 (3/37) (2,0; 16,4) | 5,4 (2/37) (0,9; 12,3) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 0 (0/17) (0,0; 15,5) | 0 (0/17) (0,0; 14,3) |
| | | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 15,0 (3/20) (3,9; 30,6) | 10,0 (2/20) (1,0; 22,8) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | Udfyldes ikke (0/0) | Udfyldes ikke (0/0) |
| | | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 3,6 (4/111) (1,2; 6,2) | 2,7 (3/111) (0,7; 4,7) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 4,7 (7/148) (2,6; 6,1) | 3,4 (5/148) (1,6; 4,3) | |
| | Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 0,9 (2/230) (0,1; 2,2) | 0,4 (1/230) (0,0; 1,6) |
| Prævalens | | | | 2,4% (9/378) | 1,6% (6/378) |
| ≥40 år | Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 14,3 (4/28) (4,8; 26,4) | 14,3 (4/28) (5,0; 21,9) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 26,7 (4/15) (6,4; 47,9) | 26,7 (4/15) (6,5; 43,1) |
| | | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 0 (0/12) (0,0; 21,5) | 0 (0/12) (0,0; 18,6) |
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 0,0 (0/1) (0,0; 93,4) | 0,0 (0/1) (0,0; 93,1) |
| | | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 3,6 (3/83) (1,0; 7,8) | 1,2 (1/83) (0,0; 4,1) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 6,3 (7/111) (3,3; 8,9) | 4,5 (5/111) (2,3; 5,4) | |
| | Negativ | HPV 16/18/45 Neg* | HR HPV Neg | 1,3 (4/319) (0,4; 2,3) | 0 (0/319) (0,0; 0,8) |
| Prævalens | | | | 2,6% (11/430) | 1,2% (5/430) |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay, HR = højrisiko, Pos = positiv, Neg = negativ, N/A = Udfyldes ikke

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Den relative risiko for sygdom for positive Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay versus negative udfald vises i Tabel 11 (korrigeret for verifikationsbias) og Tabel 12 (ukorrigeret). Kvinder, der havde tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45, havde 12,9 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN2 og 53,3 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN3 end kvinder uden tilstedeværelse af højrisiko HPV-typer. Kvinder, der havde tilstedeværelse af HPV type 16, 18 og/eller 45, havde 3,0 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN2 og 4,8 gange større sandsynlighed for at have \geq CIN3 end kvinder med tilstedeværelse af en eller flere af de 11 øvrige højrisiko HPV-typer.

Tabel 11: NILM-population \geq 30 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (estimer justeret for verifikationsbias) ved baseline

| Tolkning af testresultater for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| | Relativ risiko (95 % CI) | Relativ risiko (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus HR HPV Neg | 12,9 (3,1; 54,6) | 53,3 (1,5; >999) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus Andet HR HPV Pos | 3,0 (1,1; 8,8) | 4,8 (1,2; 19,2) |
| Andet HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 4,3 (1,2; 15,1) | 11,0 (0,4; 289,2) |
| HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 6,1 (1,8; 21,0) | 20,2 (0,7; 567,7) |
| Prævalens | 1,1% | 0,8% |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko, Pos = positivt, Neg = negativt

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Tabel 12: NILM-population \geq 30 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (ikke-justerede estimer) ved baseline

| Tolkning af testresultater for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| | Relativ risiko (95 % CI) | Relativ risiko (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus HR HPV Neg | 9,9 (3,4; 28,4) | 50,7 (6,2; 414,4) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus Andet HR HPV Pos | 3,0 (1,1; 8,2) | 4,5 (1,3; 15,4) |
| Andet HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 3,3 (1,1; 9,7) | 11,3 (1,3; 100,7) |
| HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 4,9 (1,9; 12,7) | 21,2 (2,7; 164,7) |
| Prævalens | 2,5% (20/808) | 1,4% (11/808) |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko, Pos = positivt, Neg = negativt

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Sandsynlighedsforhold (\geq CIN2 og \geq CIN3) ved baseline for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater vises i Tabel 13 (korrigeret for verifikationsbias) og Tabel 14 (ukorrigeret). HPV-typerne 16, 18 og/eller 45 var med 11,2 gange større sandsynlighed til stede hos en kvinde med \geq CIN2 og med 24,1 gange større sandsynlighed til stede hos en kvinde med \geq CIN3 ved baseline.

Tabel 13: NILM-population \geq 30 år: Sandsynlighedsforhold for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (estimer justeret for verifikationsbias) ved baseline

| Tolkning af resultat for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt | 11,2 (3,3; 38,4) | 24,1 (2,6; 225,9) |
| Andet HR HPV positivt | 3,5 (1,3; 9,4) | 4,7 (0,7; 29,8) |
| HR HPV negativt | 0,8 (0,6; 1,1) | 0,4 (0,1; 2,2) |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Tabel 14: NILM-population \geq 30 år: Sandsynlighedsforhold for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe (ikke-justerede estimer) ved baseline

| Tolkning af resultat for Aptima Assay* | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) | Sandsynlighedskvotient (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt | 4,8 (2,1; 8,5) | 7,4 (3,3; 12,0) |
| Andet HR HPV positivt | 1,5 (0,7; 2,5) | 1,5 (0,5; 2,9) |
| HR HPV negativt | 0,4 (0,2; 0,8) | 0,1 (0,0; 0,6) |

CI = konfidensinterval, HR = højrisiko

*Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

NILM-population ≥30 år: Klinisk ydeevne for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet efter 3-års opfølgning

Der var 10.822 kvinder i alderen 30 år og ældre med cytologiske NILM-resultater og positive Aptima HPV-assayresultater og gyldige Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater eller negative Aptima HPV-assayresultater på Panther System ved baseline, som var kvalificerede til opfølgingsfasen. Af kvinderne uden ≥CIN2 gennemførte 67,0% (7.235/10.802) af kvinderne et opfølgende Pap-test-besøg i år 1, 60,3% (6.505/10.793) i år 2 og 58,7% (6.330/10.786) i år 3. Samlet set gennemførte 58,8% (6.366/10.822) af kvinderne undersøgelsen (havde ≥CIN2 ved baseline eller under opfølgning) og/eller gennemførte påkrævede besøg.

Ud af de 10.822 forsøgspersoner havde 490 (4,5%) kvinder Aptima HPV-assay-positive resultater ved baseline og gyldige Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater. Af disse 490 kvinder havde 247 (50,4%) enten positiv eller negativ 3-års sygdomsstatus baseret på cytologi- eller kolposkopi-/biopsiretultater. Femogtyve (25) kvinder havde ≥CIN2 heriblandt 18 med ≥CIN3; 222 kvinder havde normal/CIN1 histologi.

Ud af de 247 evaluerbare kvinder med 3-års sygdomsstatus og positive Aptima HPV-assayresultater havde 47 (19,0%) positive Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater, hvilket indikerer tilstedeværelsen af HPV 16 og/eller HPV 18/45 over den kliniske cutoff-værdi; 200 (81,0%) havde negative resultater, hvilket indikerer tilstedeværelsen af en eller flere af de øvrige 11 højrisiko HPV-typer over den kliniske cutoff-værdi.

De resterende 10.332 kvinder havde negative Aptima HPV-resultater ved baseline under CLEAR-studiet. Af disse havde 57,6% (5.946/10.322) en 3-års sygdomsstatus. Med henblik på analyse blev kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev betegnet som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative. Resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet ved baseline og 3-års sygdomsstatus ud fra et konsensushistologisk reviewpanel (inkluderer baseline og opfølgende evaluering) er vist i Tabel 15.

Tabel 15: NILM-population ≥30 år: Klassificering af kvinder, der er kvalificerede til opfølgingsfasen ud fra baseline-resultater af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet og sygdomsstatus bestemt i baseline- og opfølgingsfasen

| Aptima HPV Assayresultat | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | 3-års sygdomsstatus (inkluderer baseline og opfølgende evaluering) | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|---------------------|--|-----------|--------|------|------|------|--------|--------|
| | | | Tabt for opfølgning | Ubestemt* | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer | I alt |
| Positivt | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Pos | 25 | 2 | 16 | 0 | 1 | 5 | 1 | 50 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | HPV 18/45 Pos | 22 | 3 | 18 | 2 | 2 | 0 | 2 | 49 |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 168 | 22 | 178 | 8 | 4 | 10 | 0 | 390 |
| I alt | | | 216 | 27 | 212 | 10 | 7 | 15 | 3 | 490 |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg** | HR HPV Neg | 4.150 | 236 | 5.879 | 46 | 16 | 5 | 0 | 10.332 |
| I alt | | | 4.366 | 263 | 6.091 | 56 | 23 | 20 | 3^ | 10.822 |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay; HR = højrisiko; Neg = negativ; Pos = positiv

*Kvinder, der havde unormale cytologiske testresultater under opfølgningen, og som ikke havde et efterfølgende resultat ud fra et konsensushistologisk reviewpanel, eller kvinder med utilstrækkelig cytologi ved deres sidste besøg.

**Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

^Tre kvinder havde adenocarcinom in situ (AIS).

De 3-års kumulative sygdomsrisici (\geq CIN2 og \geq CIN3) er baseret på Kaplan-Meier-estimering (livstabelanalyse) og inkluderer sygdom påvist ved baseline eller i opfølgingsfasen. Kvinder, der havde en indikation på sygdom (ASC-US eller mere alvorlige cytologieresultater), men uden resultat ud fra et konsensushistologisk reviewpanel, blev inkluderet i analysen ved at bruge en metode med multipel imputation til at forudsige antallet af kvinder med sygdom, der ville være blevet identificeret, hvis kvinderne havde gennemgået kolposkopi.

Den 3-års kumulative absolutte risiko for sygdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) ud fra Aptima HPV-assayresultater og Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater vises i Tabel 16. Den kumulative relative 3-årsrisiko for sygdom for positive resultater med Aptima 16 18/45-genotypeassay versus negative resultater vises i Tabel 17.

Tabel 16: NILM-population \geq 30 år: Kumulativ absolut 3-årsrisiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe ved baseline

| Resultat med Aptima HPV Assay | AHPV-GT-assayresultat | Fortolkning | \geq CIN2 | \geq CIN3 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | Absolut risiko (95 % CI) | Absolut risiko (95 % CI) |
| Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45 Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45 Pos | 16,5 (9,4; 28,1) | 11,9 (6,0; 22,8) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | Kun HPV 16 Pos | 21,4 (10,8; 39,7) | 18,6 (8,7; 37,3) |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Kun HPV 18/45 Pos | 12,2 (4,7; 29,6) | 5,4 (1,3; 21,1) |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 og 18/45 Pos | Udfyldes ikke | Udfyldes ikke |
| | HPV 16/18/45 Neg | Andet HR HPV Pos | 5,7 (3,4; 9,5) | 3,8 (2,0; 7,2) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 7,9 (5,4; 11,3) | 5,4 (3,5; 8,5) |
| Negativ | HPV 16/18/45 Neg** | HR HPV Neg | 0,3 (0,2; 0,5) | 0,1 (0,0; 0,2) |
| Prævalens | | | 0,7% | 0,3% |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay; HR = højrisiko; N/A = Udfyldes ikke; Neg = negativ; Pos = positiv

*De 3-års kumulative risici korrigeret for andre mulige bias svarede til risiciene i denne tabel. På grund af forventede forskelle i risici ved år 1 og år 2 for de to grupper af kvinder i opfølgingsstudiet (dem med kolposkopi ved baseline og dem uden kolposkopi ved baseline) var det kun den 3-års kumulative risiko for de kombinerede grupper, der blev rapporteret.

**Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Tabel 17: NILM-population ≥ 30 år: Kumulativ relativ 3-årsrisiko for $\geq \text{CIN}2$ og $\geq \text{CIN}3$ for resultaterne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og Aptima HPV-assayet efter aldersgruppe ved baseline

| Tolkning af testresultater for Aptima Assay** | $\geq \text{CIN}2$ | $\geq \text{CIN}3$ |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| | Relativ risiko (95 % CI) | Relativ risiko (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus HR HPV Neg | 51,2 (25,9; 101,0) | 129,6 (42,7; 393,5) |
| HPV 16 og/eller 18/45 Pos versus Andet HR HPV Pos | 2,9 (1,4; 6,2) | 3,1 (1,2; 7,9) |
| Andet HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 17,6 (8,9; 34,9) | 42,0 (14,2; 124,0) |
| HR HPV Pos versus HR HPV Neg | 24,3 (13,7; 43,2) | 59,5 (22,0; 161,0) |
| Prævalens | 0,7% | 0,3% |

CI = konfidensinterval; HR = højrisiko, Neg = negativt, Pos = positivt

*De 3-års kumulative risici korrigeret for andre mulige bias svarede til risiciene i denne tabel. På grund af forventede forskelle i risici ved år 1 og år 2 for de to grupper af kvinder i opfølgingsstudiet (dem med kolposkopi ved baseline og dem uden kolposkopi ved baseline) var det kun den 3-års kumulative risiko for de kombinerede grupper, der blev rapporteret.

**Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Den 3-års kumulative prævalens af $\geq \text{CIN}2$ og $\geq \text{CIN}3$ hos kvinder med cytologiske NILM-resultater ved baseline var henholdsvis 0,7% og 0,3%. Den relative risiko for $\geq \text{CIN}2$ -detektion for kvinder med HPV 16- og/eller 18/45-positive resultater versus andre HR HPV-positive resultater var 2,9 (95% CI: 1,4, 6,2), hvilket indikerer, at $\geq \text{CIN}2$ blev påvist hos kvinder med HPV 16- og/eller 18/45-positive resultater 2,9 gange hyppigere end hos kvinder med andre HR HPV-positive resultater. Den relative risiko for $\geq \text{CIN}3$ var 3,1 (95% CI: 1,2; 7,9). Den relative risiko for $\geq \text{CIN}2$ -detektion for kvinder med "andre" HR HPV-positive resultater versus HR HPV-negative resultater var 17,6 (95% CI: 8,9, 34,9), hvilket indikerer, at $\geq \text{CIN}2$ blev påvist hos kvinder med "andre" HR HPV-positive resultater 17,6 gange hyppigere end hos kvinder med HR HPV-negative resultater. Den relative risiko for $\geq \text{CIN}3$ var 42,0 (95% CI: 14,2; 124,0).

Klinisk ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med væskebaserede SurePath-cytologiprøver

SurePath væskebaserede cytologiprøver blev indsamlet fra canadiske kvinder, som blev henvist til opfølgning på grund af en eller flere unormale Pap-tests og HPV-infektion eller en anden årsag. En alikvot (0,5 ml) af hver prøve blev overført til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel og derefter behandlet med Aptima Transfer Solution. Et enkelt replikat af hver prøve blev testet med Aptima HPV-assayet (n=500). Positive prøver blev derefter testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet, og resultaterne af Aptima HPV-assayet er vist i Tabel 18. Lignende resultater er vist for den kommercielt tilgængelige HPV PCR-test, som differentierer HPV 16 og HPV 18, men ikke HPV 45, adskilt fra de andre højrisiko genotyper. Den relative risiko for sygdom for genotype-positive versus -negative resultater er vist i Tabel 19 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og HPV PCR-testen.

Tabel 18: Absolut risiko for \geq CIN3 for resultater af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og en kommercielt tilgængelig HPV PCR-test

| HR HPV-resultat | Genotyperesultat | Fortolkning | Absolut risiko med Aptima \geq CIN3 (95 % CI) | Absolut risiko med HPV PCR \geq CIN3 (95 % CI) |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Positivt | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45* Pos | HPV 16 og/eller HPV 18/45* Pos | 13,9 (10,8-17,0) | 13,9 (11,4-16,4) |
| | HPV 16 Pos og HPV 18/45* Neg | Kun HPV 16 Pos | 16,8 (12,4-21,3) | 16,2 (12,8-19,5) |
| | HPV 16 Neg og/eller HPV 18/45* Pos | Kun HPV 18/45* Pos | 6,1 (2,0-12,9) | 6,6 (2,1-13,9) |
| | HPV 16 Pos og/eller HPV 18/45* Pos | HPV 16 og HPV 18/45* Pos | 25,0 (2,9-59,8) | 12,5 (1,3-34,5) |
| | HPV 16 Neg og/eller HPV 18/45* Neg | Andet HR HPV Pos | 2,1 (1,4-2,8) | 2,0 (1,4-2,7) |
| | Pos eller Neg | HR HPV Pos | 11,5 (10,3-12,4) | 10,7 (9,8-11,4) |
| Negativt** | HPV 16 Neg og/eller HPV 18/45* Neg | HR HPV Neg | 1,1 (0,5-2,0) | 0,6 (0,2-1,4) |
| Prævalens (%) | | | 4,2% | 4,6% |

HR = højrisiko; Pos = positivt; Neg = negativt

*HPV PCR-testen differentierer kun HPV 16 og HPV 18 fra de andre 12 højrisiko genotyper, inklusive HPV 45.

**Kvinder med Aptima HPV-assay-negative resultater blev udpeget som Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-negative med henblik på analyse.

Tabel 19: Relativ risiko for \geq CIN3 for resultater af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet og en kommercielt tilgængelig HPV PCR- test

| Resultater med Aptima Assay | | HPV PCR-testresultater | |
|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Tolkning af testresultater | Relativ risiko \geq CIN3 (95 % CI) | Tolkning af testresultater | Relativ risiko \geq CIN3 (95 % CI) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus HR HPV negativt | 12,6 (5,9-27,0) | HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus HR HPV negativt | 23,3 (8,4-64,3) |
| HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus andet HR HPV positivt | 3,0 (1,6-5,5) | HPV 16 og/eller 18/45 positivt versus andet HR HPV positivt | 3,1 (1,8-5,3) |
| Andet HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 4,2 (1,8-10,1) | Andet HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 7,6 (2,6-22,4) |
| HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 8,3 (4,0-17,3) | HR HPV positivt versus HR HPV negativt | 14,4 (5,3-39,5) |
| Prævalens | 4,2% | Prævalens | 4,6% |

Klinisk ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med Cervical Specimen Collection and Transport-prøver

CSCT-prøver blev indsamlet fra kvinder ved rutinescreening eller opfølgingsbesøg og testet med Aptima HPV-assayet. Resterende CSCT-prøver (n=378) med et positivt Aptima HPV-assayresultat blev testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Tigris DTS-systemet. HPV-genotypen for hver prøve blev bestemt ved hjælp af en DNA-genotypetest. Prøver med uoverensstemmende resultater mellem genotypningstesten (DNA- og Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay) blev testet med en valideret revers-transkriptase PCR-sekventeringstest for at afklare deres HPV 16-, HPV 18- og HPV 45-status. Klinisk overensstemmelse (positiv og negativ) for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med hensyn til detektion af højrisiko HPV 16, 18 og 45 blev bestemt. Resultaterne er vist i Tabel 20.

Tabel 20: Klinisk overensstemmelse mellem Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Tigris DTS System til detektion af højrisiko HPV 16, 18 og 45 i CSCT-prøver

| | | Referencemetode | | | | I alt |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | |
| Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | 125 | 0 | 1 | 0 | 126 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | 0 | 43 | 0 | 1 | 44 |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | 0 | 0 | 8 | 1 | 9 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | 1 | 1 | 0 | 197 | 199 |
| | I alt | 126 | 44 | 9 | 199 | 378 |

Pos = Positivt, Neg = Negativt

Positiv overensstemmelse: 98,3% (176/179) (95% CI: 95,2; 99,4)

Negativ overensstemmelse: 99,0% (197/199) (95% CI: 96,4; 99,7)

Klinisk ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med Cervical Specimen Collection and Transport-prøver

Ydeevnen af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev evalueret ved hjælp af CSCT-prøver indsamlet fra kvinder, som var blevet henvist til et opfølgingsbesøg på grund af et unormalt Pap-testresultat. Prøverne blev indledningsvis testet med Aptima HPV-assayet (n=651). Prøver med et positivt Aptima HPV-assayresultat (n=414) blev derefter testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på både Tigris DTS System og Panther System.

Den kliniske overensstemmelse mellem Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet til detektion af højrisiko HPV 16, 18 og 45 Panther System blev bestemt baseret resultatet på Tigris DTS System som referencemetode. Positive og negative procentoverensstemmelser og tilknyttede konfidensintervaller for 95%-scoren blev beregnet. Resultaterne er vist i Tabel 21.

Tabel 21: Klinisk overensstemmelse mellem Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System til detektion af højrisiko HPV 16, 18 og 45 i CSCT-prøver

| | | Resultat med Tigris DTS System | | | | I alt |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | |
| Resultat med Panther System | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | 194 | 0 | 1 | 3 | 198 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | 0 | 34 | 0 | 0 | 34 |
| | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos | 0 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg | 1 | 1 | 0 | 173 | 175 |
| | I alt | 195 | 35 | 8 | 176 | 414 |

Pos = Positivt, Neg = Negativt

Positiv overensstemmelse: 98,7% (235/238) (95% CI: 96,4; 99,6)

Negativ overensstemmelse: 98,3% (173/176) (95% CI: 95,1; 99,4)

Sammenligning af resultaterne fra Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System for præ- og post-cytologiske kliniske ThinPrep-prøver

Der blev udført en undersøgelse for at vurdere overensstemmelsen mellem Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayresultater på Panther System i cervikale prøver testet før (præ-cytologi) eller efter (post-cytologi) cytologibehandling på ThinPrep 5000 Processor.

Der blev indhentet prøver fra kvinder, som havde fået udtaget livmoderhalsprøver, der blev nedsænket i ThinPrep Pap Test-hætteglas som en del af standardbehandling af livmoderhalskræftscreening.

For hvert forsøgsperson blev to 1-ml alikvoter af den cervikale prøve, der var opbevaret i ThinPrep Pap Test-hætteglasset, manuelt overført til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel (præ-cytologiprøve A og prøve B). Efter behandling med ThinPrep 5000 blev en 1-ml alikvot af den resterende ThinPrep-prøve overført til et Aptima-reagensglas til prøveoverførsel (post-cytologiprøve C).

I alt 214 prøver med positive Aptima HPV-assayresultater blev evalueret ved hjælp af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet. Hyppigheden af HPV 16 og/eller HPV 18/45 påvist af assayet er vist i Tabel 22 for den samlede population, i Tabel 23 for the NILM-populationen (≥ 30 år) og i Tabel 24 for ASC-US-populationen (≥ 21 år). Kun prøver med positive Aptima HPV-assayresultater for enten prøve A eller prøve B og positive for prøve C blev inkluderet i analysen.

Tabel 22: Samlet population¹: Hyppighed af HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet i præ- og post-cytologiske prøver

| | | Præcytologisk prøve A og B | | | |
|-------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--|-----------------------|
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Andet HR HPV ³ Pos, HPV 16/ 18/45 Neg | Ubestemt ⁴ |
| Postcytologisk prøve C ² | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | 18 | 0 | 0 | 2 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | 0 | 9 | 2 | 4 |
| | HPV 16 Pos og HPV 18/45 Pos | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Andet HR HPV ³ Pos, HPV 16/18/45 Neg | 0 | 0 | 175 | 3 |

HR = højrisiko, Neg = negativt, Pos = positivt.

¹ Samlet population omfatter >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Alle prøver har et komplet sæt resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet.

³ HPV-genotype 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, og/eller 68.

⁴ Omfatter prøver, hvor mindst én præ-cytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Tabel 23: NILM-population ≥ 30 år: Hyppighed af HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet i præ- og post-cytologiske prøver

| | | Præcytologisk prøve A og B | | | |
|-------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|---|-----------------------|
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Andet HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg | Ubestemt ³ |
| Postcytologisk prøve C ¹ | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | 5 | 0 | 0 | 2 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Andet HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg | 0 | 0 | 71 | 2 |

HR = højrisiko, Neg = negativt, Pos = positivt.

¹ Alle prøver har et komplet sæt resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet.

² HPV-genotype 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, og/eller 68.

³ Omfatter prøver, hvor mindst én præ-cytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Tabel 24: ASC-US-population ≥ 21 år: Hyppighed af HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet i præ- og post-cytologiske prøver

| | | Præcytologisk prøve A og B | | | |
|-------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|---|-----------------------|
| | | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | Andet HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg | Ubestemt ³ |
| Postcytologisk prøve C ¹ | HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | Andet HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg | 0 | 0 | 48 | 0 |

HR = højrisiko, Neg = negativt, Pos = positivt.

¹ Alle prøver har et komplet sæt resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet.

² HPV-genotype 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, og/eller 68.

³ Omfatter prøver, hvor mindst én præ-cytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Analytisk sensitivitet

Detektionsgrænsen (LoD) ved den kliniske cutoff-værdi er en koncentration, der er positiv (over den kliniske cutoff-værdi) 95% af tiden. LoD for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev estimeret ved at teste individuelle eller pools af negative kliniske ThinPrep flydende cytologiprøver tilsat HPV *in vitro* transkripter eller HPV-inficerede dyrkede celler (SiHa, HeLa og MS751; ATCC, Manassas, Virginia, Virginia) i forskellige koncentrationer. For *in vitro* transkriptpanelerne blev 60 replikater af hvert kopiniveau testet med hver af to reagenslots til i alt 120 replikater. For cellelinjepanelerne blev 30 replikater af hvert kopiniveau testet med hver af to reagenslots til i alt 60 replikater. Testning blev udført over otte dage med mindst tre kørsler udført hver dag og fem replikater for en given genotype testet i hver kørsel. 95%-detektionsgrænsen (Tabel 25) blev beregnet ud fra Probit-regressionsanalyse af positivitetsresultaterne for hvert fortyndingspanel.

Tabel 25: Detektionsgrænse ved den kliniske cutoff-værdi for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet

| Target | Detektionsgrænse* (95 % CI) |
|--------|--------------------------------|
| HPV 16 | 23,7 (19,1; 30,9) |
| HPV 18 | 26,1 (21,2; 33,9) |
| HPV 45 | 34,5 (28,5; 43,6) |
| SiHa | 0,4 (0,3; 0,7) |
| HeLa | 0,7 (0,4; 1,4) |
| MS751 | 0,2 (0,1; 0,3) |

*kopier pr. reaktion for *in vitro* transkripter og celler pr. reaktion for cellelinjer

Assay præcision

Præcisionen af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev evalueret i to studier med det samme panel med 24 medlemmer. Studie 1 blev udført på 3 eksterne testlaboratorier for at bestemme assayets reproducerbarhed. Studie 2 blev udført internt for at bestemme præcision i laboratoriet. Panelet omfattede 17 HPV 16- og/eller 18/45-positive medlemmer med koncentrationer på eller over grænsen for detektion af assayet (forventet positivitet: $\geq 95\%$), 3 HPV 16- og/eller 18/45-positive medlemmer med koncentrationer under analysens detektionsgrænse (forventet positivitet: $>0\%$ til $<25\%$) og 4 HPV-negative medlemmer. HPV 16- og/eller 18/45-positive panelmedlemmer blev klargjort ved at spike *in vitro* transkript eller HPV-inficerede dyrkede celler (SiHa, HeLa og MS751; ATCC, Manassas, Virginia) i poolede resterende ThinPrep væskebaserede cytologiprøver eller fortynde HPV 16, 18 og/eller 45 kliniske prøver i poolede resterende ThinPrep væskebaserede cytologiprøver fortyndet med STM. HPV-negative panelmedlemmer blev klargjort med poolede ThinPrep væskebaserede cytologiprøver eller PreservCyt Solution fortyndet med STM.

I studie 1 udførte 2 brugere på hvert af de 3 testlaboratorier (1 instrument pr. laboratorium) 2 arbejdslistern for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet pr. dag over 3 dage. Testning blev udført ved hjælp af 2 reagenslot. Hver arbejdsliste indeholdt 3 replikater af hvert af reproducerbarhedspanelets medlemmer. Ethundredeotte (108) individuelle prøvereagensglas blev testet for hvert panelmedlem (3 laboratorier x 1 instrument x 2 bruger x 2 lot x 3 dage x 3 replikater). I studie 2 blev der udført testning internt over 13 dage med i alt 162 reaktioner testet for hvert panelmedlem (1 laboratorium x 3 instrumenter x 3 brugere x 3 lot x 2 arbejdslistern x 3 replikater).

Panelmedlemmerne beskrives i Tabel 26a og Tabel 26b sammen med en oversigt over overensstemmelsen med de forventede resultater for henholdsvis HPV 16 og HPV 18/45. Tabel 27 præsenterer S/CO-værdierne for HPV 16- og HPV 18/45-analytterne ved de 2,5., 50. og 97,5. percentiler af S/CO-fordelingen. HPV 16-analyttens S/CO-variabilitet er vist i Tabel 28 for studie 1 og Tabel 29 for studie 2 for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 16. HPV 18/45-analyttens S/CO-variabilitet er vist i Tabel 30 for studie 1 og Tabel 31 for studie 2 for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 18/45.

Tabel 26a: Præcisionsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: Panelbeskrivelse og procentvis overensstemmelse med forventede HPV 16-resultater

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | HPV 16 Forventet resultat | Procentoverensstemmelse (95% CI) | |
|--|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | | Studie 1 (3 testlaboratorier) | Studie 2 (1 testlaboratorie) |
| HPV 16 IVT (240 kopier) Stærkt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 18 IVT (260 kopier) Stærkt positive | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 45 IVT (350 kopier) Stærkt positive | Negativ | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 99,4 (161/162) (96,6; 99,9) |
| Klinisk HPV 16-prøve 1 Stærkt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |

Tabel 26a: Præcisionsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: Panelbeskrivelse og procentvis overensstemmelse med forventede HPV 16-resultater (fortsæt)

| | | | |
|--|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Klinisk HPV 18/45-prøve 1 Stærkt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (161/161) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (4 celler) - stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) - svagt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (0,4 celler) - svagt positive og HeLa-celler (7 celler) - stærkt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0; 99,1) |
| SiHa-celler (0,4 celler) Svagt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0; 99,1) |
| HeLa-celler (0,7 celler) Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| MS751-celler (0,2 celler) Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 99,4 (158/159) (96,5; 99,9) |
| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | HPV 16 Forventet resultat | Procentoverensstemmelse (95% CI) | |
| | | Studie 1 (3 testlaboratorier) | Studie 2 (1 testlaboratorie) |
| HPV 16 IVT (24 kopier) Svagt positive | Positivt | 100 (107/107) (96,5; 100) | 96,9 (157/162) (93,2; 98,7) |
| HPV 18 IVT (26 kopier) Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 45 IVT (35 kopier) Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 16-prøve 2 Svagt positive | Positivt | 98,1 (105/107) (93,4; 99,5) | 98,8 (160/162) (95,7; 99,7) |
| Klinisk HPV 16-prøve 3 Svagt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 97,5 (158/162) (94,0; 99,1) |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 2 Svagt positive | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 3 Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | Negativ | 97,2 (105/108) (92,1; 99,1) | 98,1 (158/161) (94,8; 99,4) |
| HeLa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| MS751-celler (0,006 celler) Stærkt negative | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ klinisk prøve 1 | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ klinisk prøve 2 | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ PreservCyt 1 | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ PreservCyt 2 | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |

CI = Scorens konfidensinterval

Bemærk: Den procentvise overensstemmelse kan være blevet påvirket af variationer i spiking, fortynding og/eller alikvotering.

Tabel 26b: Præcisionsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: Panelbeskrivelse og procentvis overensstemmelse med forventede HPV 18/45-resultater

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | Procentoverensstemmelse (95% CI) | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Forventet HPV 18/45-resultat | Studie 1 (3 testlaboratorier) | Studie 2 (1 testlaboratorie) |
| HPV 16 IVT (240 kopier) Stærkt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 18 IVT (260 kopier) Stærkt positive | Positivt | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 45 IVT (350 kopier) Stærkt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 16-prøve 1 Stærkt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 1 Stærkt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (161/161) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (4 celler) - stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) - svagt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (0,4 celler) - svagt positive og HeLa-celler (7 celler) - stærkt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| SiHa-celler (0,4 celler) Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 99,4 (161/162) (96,6; 99,9) |
| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | Procentoverensstemmelse (95% CI) | | |
| | Forventet HPV 18/45-resultat | Studie 1 (3 testlaboratorier) | Studie 2 (1 testlaboratorie) |
| HeLa-celler (0,7 celler) Svagt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| MS751-celler (0,2 celler) Svagt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 88,7 (141/159) (84,5; 93,5) |
| HPV 16 IVT (24 kopier) Svagt positive | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 18 IVT (26 kopier) Svagt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV 45 IVT (35 kopier) Svagt positive | Positivt | 99,1 (107/108) (94,9; 99,8) | 98,1 (159/162) (94,7; 99,4) |
| Klinisk HPV 16-prøve 2 Svagt positive | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 16-prøve 3 Svagt positive | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 2 Svagt positive | Positivt | 100 (107/107) (96,5; 100) | 95,7 (155/162) (91,7; 98,0) |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 3 Svagt positive | Positivt | 100 (108/108) (96,6; 100) | 98,8 (160/162) (95,6; 99,7) |
| SiHa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (161/161) (97,7; 100) |
| HeLa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | Negativ | 97,2 (105/108) (92,1; 99,1) | 98,1 (159/162) (94,7; 99,4) |
| MS751-celler (0,006 celler) Stærkt negative | Negativ | 75,0 (81/108) (66,1; 82,2) | 88,3 (143/162) (84,2; 93,2) |
| HPV-negativ klinisk prøve 1 | Negativ | 99,1 (106/107) (94,9; 99,8) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ klinisk prøve 2 | Negativ | 100 (108/108) (96,6; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ PreservCyt 1 | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |
| HPV-negativ PreservCyt 2 | Negativ | 100 (107/107) (96,5; 100) | 100 (162/162) (97,7; 100) |

CI = Scorens konfidensinterval

Bemærk: Den procentvise overensstemmelse kan være blevet påvirket af variationer i spiking, fortynding og/eller alikvotering.

Tabel 27: Præcisionsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: Percentilfordeling af S/CO-værdier for HPV 16- og HPV 18/45-analyt

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | HPV 16-analyttens S/CO-percentil | | | | | | HPV 18/45-analyttens S/CO-percentil | | | | | |
|--|----------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|-------------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|
| | Studie 1 (3 testlaboratorier) | | | Studie 2 (1 testlaboratorie) | | | Studie 1 (3 testlaboratorier) | | | Studie 2 (1 testlaboratorie) | | |
| | 2,5. | 50. | 97,5. | 2,5. | 50. | 97,5. | 2,5. | 50. | 97,5. | 2,5. | 50. | 97,5. |
| HPV 16 IVT (240 kopier) Stærkt positive | 2,86 | 3,26 | 3,53 | 2,92 | 3,30 | 3,60 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| HPV 18 IVT (260 kopier) Stærkt positive | 0,00 | 0,30 | 0,59 | 0,13 | 0,34 | 0,51 | 5,22 | 5,66 | 8,86 | 5,24 | 5,53 | 6,17 |
| HPV 45 IVT (350 kopier) Stærkt positive | 0,00 | 0,22 | 0,43 | 0,08 | 0,24 | 0,41 | 4,37 | 4,92 | 8,78 | 4,40 | 5,05 | 5,99 |
| Klinisk HPV 16-prøve 1 Stærkt positive | 2,49 | 3,12 | 3,34 | 2,67 | 3,10 | 3,41 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 1 Stærkt positive | 0,00 | 0,30 | 0,56 | 0,15 | 0,33 | 0,50 | 4,95 | 6,67 | 8,95 | 4,49 | 6,22 | 8,27 |
| SiHa-celler (4 celler) - stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) - svagt positive | 2,48 | 3,26 | 3,60 | 2,83 | 3,29 | 3,62 | 3,76 | 4,64 | 6,16 | 4,12 | 4,58 | 5,28 |
| SiHa-celler (0,4 celler) - svagt positive og HeLa-celler (7 celler) - stærkt positive | 1,14 | 2,77 | 3,40 | 1,25 | 2,95 | 3,47 | 4,01 | 4,87 | 6,73 | 4,36 | 4,70 | 5,34 |
| SiHa-celler (0,4 celler) Svagt positive | 1,60 | 2,81 | 3,24 | 1,13 | 2,70 | 3,26 | 0,00 | 0,00 | 0,09 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| HeLa-celler (0,7 celler) Svagt positive | 0,00 | 0,31 | 0,56 | 0,17 | 0,33 | 0,52 | 3,63 | 5,11 | 7,17 | 4,15 | 5,15 | 5,66 |
| MS751-celler (0,2 celler) Svagt positive | 0,00 | 0,26 | 0,41 | 0,12 | 0,28 | 0,38 | 1,33 | 4,23 | 6,28 | 0,34 | 3,34 | 5,38 |
| HPV 16 IVT (24 kopier) Svagt positive | 1,56 | 3,16 | 3,43 | 0,99 | 3,16 | 3,57 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| HPV 18 IVT (26 kopier) Svagt positive | 0,00 | 0,30 | 0,52 | 0,14 | 0,30 | 0,51 | 4,76 | 5,48 | 8,01 | 4,47 | 5,42 | 5,86 |
| HPV 45 IVT (35 kopier) Svagt positive | 0,00 | 0,24 | 0,43 | 0,12 | 0,24 | 0,39 | 1,57 | 4,81 | 8,91 | 2,04 | 4,80 | 5,85 |
| Klinisk HPV 16-prøve 2 Svagt positive | 1,37 | 2,95 | 3,51 | 1,25 | 2,90 | 3,30 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Klinisk HPV 16-prøve 3 Svagt positive | 1,80 | 2,96 | 3,58 | 1,15 | 2,84 | 3,26 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 2 Svagt positive | 0,03 | 0,28 | 0,46 | 0,16 | 0,33 | 0,46 | 2,50 | 4,20 | 7,04 | 0,69 | 3,60 | 4,85 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 3 Svagt positive | 0,00 | 0,32 | 0,54 | 0,14 | 0,32 | 0,48 | 2,37 | 4,83 | 8,07 | 1,68 | 4,08 | 7,21 |
| SiHa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | 0,28 | 0,32 | 1,12 | 0,28 | 0,31 | 0,43 | 0,00 | 0,00 | 0,04 | 0,00 | 0,00 | 0,02 |
| HeLa-celler (0,001 celler) Stærkt negative | 0,28 | 0,33 | 0,43 | 0,29 | 0,32 | 0,36 | 0,00 | 0,00 | 1,28 | 0,00 | 0,00 | 0,87 |
| MS751-celler (0,006 celler) Stærkt negative | 0,17 | 0,32 | 0,35 | 0,27 | 0,32 | 0,36 | 0,00 | 0,01 | 4,32 | 0,00 | 0,01 | 2,03 |
| HPV-negativ klinisk prøve 1 | 0,24 | 0,32 | 0,35 | 0,28 | 0,31 | 0,35 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,00 | 0,00 | 0,02 |
| HPV-negativ klinisk prøve 2 | 0,27 | 0,32 | 0,35 | 0,29 | 0,32 | 0,34 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,00 | 0,00 | 0,03 |
| HPV-negativ PreservCyt 1 | 0,27 | 0,33 | 0,37 | 0,30 | 0,33 | 0,36 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,02 |
| HPV-negativ PreservCyt 2 | 0,29 | 0,33 | 0,37 | 0,30 | 0,33 | 0,35 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,01 |

Table 28: Præcisionsstudie 1 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: HPV 16-analyttens signalvariabilitet for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 16

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | N | Gennem- snitlig S/CO | Mellem Laboratorier | | Mellem operatører | | Mellem lot | | Mellem arbejdslistes | | I samme arbejdslistes | | I alt | |
|---|------|----------------------------|------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|
| | | | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) |
| HPV 16 IVT (240 kopier) Stærkt positive | 108 | 3,23 | 0,06 | 2,0 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,09 | 2,9 | 0,14 | 4,2 | 0,18 | 5,5 |
| Klinisk HPV 16-prøve 1 Stærkt positivt | 108 | 3,07 | 0,07 | 2,4 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,11 | 3,6 | 0,16 | 5,2 | 0,21 | 6,8 |
| SiHa-celler (4 celler) stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) svagt positive | 108 | 3,22 | 0,10 | 3,2 | 0,02 | 0,6 | 0,00 | 0,0 | 0,08 | 2,4 | 0,21 | 6,5 | 0,25 | 7,6 |
| SiHa-celler (0,4 celler) svagt positive og HeLa- celler (7 celler) stærkt positive | 108 | 2,63 | 0,05 | 1,8 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | <0,01 | 0,0 | 0,58 | 22,3 | 0,59 | 22,3 |
| SiHa-celler (0,4 celler) Svagt positive | 108 | 2,65 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,12 | 4,6 | 0,00 | 0,0 | 0,44 | 16,6 | 0,46 | 17,3 |
| HPV 16 IVT (24 kopier) Svagt positive | 107* | 3,01 | 0,06 | 2,1 | 0,05 | 1,5 | 0,05 | 1,6 | 0,00 | 0,0 | 0,44 | 14,6 | 0,45 | 14,9 |
| Klinisk HPV 16-prøve 2 Svagt positive | 107* | 2,88 | 0,08 | 2,8 | 0,00 | 0,0 | 0,08 | 2,9 | 0,17 | 5,9 | 0,39 | 13,7 | 0,44 | 15,4 |
| Klinisk HPV 16-prøve 3 Svagt positive | 108 | 2,89 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,14 | 4,8 | 0,39 | 13,5 | 0,41 | 14,4 |

CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse

*To prøver havde ugyldige Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-resultater og blev ikke inkluderet i analyserne.

Bemærk: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som nul.

Table 29: Præcisionsstudie 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: HPV 16-analyttens signalvariabilitet for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 16

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | N | Gennem- snitlig S/CO | Mellem instrumenter | | Mellem operatører | | Mellem lot | | Mellem arbejdslistes | | I samme arbejdslistes | | I alt | |
|---|-----|----------------------------|------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|
| | | | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) |
| HPV 16 IVT (240 kopier) Stærkt positive | 162 | 3,28 | 0,05 | 1,5 | 0,02 | 0,5 | 0,12 | 3,8 | 0,17 | 5,3 | 0,13 | 3,8 | 0,25 | 7,7 |
| Klinisk HPV 16-prøve 1 Stærkt positive | 162 | 3,08 | 0,04 | 1,2 | 0,00 | 0,0 | 0,08 | 2,6 | 0,07 | 2,3 | 0,19 | 6,2 | 0,22 | 7,2 |
| SiHa-celler (4 celler) stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) svagt positive | 162 | 3,27 | 0,05 | 1,6 | 0,00 | 0,0 | 0,05 | 1,4 | 0,13 | 4,0 | 0,18 | 5,5 | 0,23 | 7,2 |
| SiHa-celler (0,4 celler) svagt positive og HeLa- celler (7 celler) stærkt positive | 162 | 2,78 | 0,08 | 2,8 | 0,04 | 1,3 | 0,28 | 10,2 | 0,20 | 7,1 | 0,53 | 18,9 | 0,64 | 22,8 |
| SiHa-celler (0,4 celler) Svagt positive | 162 | 2,54 | 0,16 | 6,2 | 0,05 | 2,0 | 0,29 | 11,4 | 0,25 | 9,9 | 0,47 | 18,6 | 0,63 | 24,8 |
| HPV 16 IVT (24 kopier) Svagt positive | 162 | 3,04 | 0,03 | 1,0 | 0,05 | 1,5 | 0,20 | 6,5 | 0,34 | 11,3 | 0,36 | 11,8 | 0,54 | 17,7 |
| Klinisk HPV 16-prøve 2 Svagt positive | 162 | 2,77 | 0,08 | 2,9 | 0,00 | 0,0 | 0,23 | 8,3 | 0,21 | 7,5 | 0,37 | 13,3 | 0,49 | 17,7 |
| Klinisk HPV 16-prøve 3 Svagt positive | 162 | 2,67 | 0,03 | 1,1 | 0,04 | 1,6 | 0,22 | 8,1 | 0,25 | 9,2 | 0,49 | 18,2 | 0,59 | 22,0 |

CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse

Bemærk: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som nul.

Table 30: Præcisionsstudie 1 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: HPV 18/45-analyttens signalvariabilitet for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 18/45

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | N | Gennem- snitlig S/CO | Mellem Laboratorier | | Mellem operatører | | Mellem lot | | Mellem arbejdslistes | | I samme arbejdslistes | | I alt | |
|---|------|----------------------------|------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|
| | | | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) |
| HPV 18 IVT (260 kopier) Stærkt positive | 107* | 5,88 | 0,33 | 5,5 | 0,52 | 8,9 | 0,00 | 0,0 | 0,43 | 7,4 | 0,17 | 2,8 | 0,77 | 13,1 |
| HPV 45 IVT (350 kopier) Stærkt positive | 108 | 5,12 | 0,43 | 8,4 | 0,47 | 9,2 | 0,31 | 6,1 | 0,58 | 11,3 | 0,18 | 3,6 | 0,93 | 18,2 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 1 Stærkt positive | 108 | 6,71 | 0,66 | 9,8 | 0,58 | 8,7 | 0,50 | 7,5 | 0,42 | 6,2 | 0,94 | 14,0 | 1,44 | 21,5 |
| SiHa-celler (4 celler) stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) svagt positive | 108 | 4,69 | 0,22 | 4,7 | 0,10 | 2,1 | 0,08 | 1,7 | 0,10 | 2,2 | 0,54 | 11,4 | 0,60 | 12,8 |
| SiHa-celler (0,4 celler) svagt positive og HeLa- celler (7 celler) stærkt positive | 108 | 4,94 | 0,28 | 5,7 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,38 | 7,7 | 0,42 | 8,4 | 0,63 | 12,7 |
| HeLa-celler (0,7 celler) Svagt positive | 108 | 5,17 | 0,38 | 7,4 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,40 | 7,6 | 0,56 | 10,8 | 0,78 | 15,1 |
| MS751-celler (0,2 celler) Svagt positive | 108 | 4,00 | 0,62 | 15,4 | 0,00 | 0,0 | 0,38 | 9,5 | 0,47 | 11,8 | 0,94 | 23,5 | 1,28 | 31,9 |
| HPV 18 IVT (26 kopier) Svagt positive | 108 | 5,52 | 0,21 | 3,8 | 0,15 | 2,7 | 0,00 | 0,0 | 0,37 | 6,7 | 0,60 | 10,9 | 0,75 | 13,7 |
| HPV 45 IVT (35 kopier) Svagt positive | 108 | 4,71 | 0,34 | 7,1 | 0,41 | 8,6 | 0,15 | 3,1 | 0,69 | 14,6 | 0,88 | 18,6 | 1,24 | 26,3 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 2 Svagt positive | 107* | 4,29 | 0,17 | 4,0 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,38 | 8,9 | 1,05 | 24,6 | 1,13 | 26,5 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 3 Svagt positive | 108 | 5,12 | 0,38 | 7,5 | 0,00 | 0,0 | 0,38 | 7,4 | 0,00 | 0,0 | 1,37 | 26,8 | 1,47 | 28,8 |

CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse

*To prøver havde ugyldige Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-resultater og blev ikke inkluderet i analyserne.

Bemærk: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som nul.

Tablet 31: Præcisionsstudie 2 for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay: HPV 18/45-analyttens signalvariabilitet for panelmedlemmerne med et forventet positivt resultat for HPV 18/45

| Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaktion) | N | Gennem- snitlig S/CO | Mellem instrumenter | | Mellem operatører | | Mellem lot | | Mellem arbejdslistes | | I samme arbejdslistes | | I alt | |
|---|------|----------------------------|------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|
| | | | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) |
| HPV 18 IVT (260 kopier) Stærkt positive | 162 | 5,56 | 0,08 | 1,5 | 0,06 | 1,1 | 0,05 | 0,9 | 0,13 | 2,4 | 0,14 | 2,6 | 0,23 | 4,1 |
| HPV 45 IVT (350 kopier) Stærkt positive | 162 | 5,09 | 0,16 | 3,1 | 0,00 | 0,0 | 0,54 | 10,6 | 0,46 | 9,1 | 0,12 | 2,3 | 0,74 | 14,5 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 1 Stærkt positive | 161* | 6,22 | 0,10 | 1,7 | 0,00 | 0,0 | 0,26 | 4,2 | 0,00 | 0,0 | 1,06 | 17,1 | 1,10 | 17,7 |
| SiHa-celler (4 celler) stærkt positive og HeLa-celler (0,7 celler) svagt positive | 162 | 4,59 | 0,00 | 0,0 | 0,07 | 1,5 | 0,07 | 1,4 | 0,20 | 4,3 | 0,23 | 5,0 | 0,32 | 6,9 |
| SiHa-celler (0,4 celler) svagt positive og HeLa- celler (7 celler) stærkt positive | 162 | 4,78 | 0,00 | 0,0 | 0,08 | 1,7 | 0,00 | 0,0 | 0,30 | 6,3 | 0,24 | 5,0 | 0,39 | 8,2 |
| HeLa-celler (0,7 celler) Svagt positive | 162 | 5,08 | 0,08 | 1,5 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,15 | 3,0 | 0,31 | 6,1 | 0,35 | 7,0 |
| MS751-celler (0,2 celler) Svagt positive | 159* | 3,19 | 0,18 | 5,7 | 0,36 | 11,2 | 0,71 | 22,4 | 0,15 | 4,7 | 1,36 | 42,6 | 1,59 | 50,0 |
| HPV 18 IVT (26 kopier) Svagt positive | 162 | 5,38 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,23 | 4,4 | 0,25 | 4,7 | 0,35 | 6,4 |
| HPV 45 IVT (35 kopier) Svagt positive | 162 | 4,79 | 0,31 | 6,4 | 0,11 | 2,3 | 0,55 | 11,4 | 0,62 | 13,0 | 0,50 | 10,5 | 1,02 | 21,4 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 2 Svagt positive | 162 | 3,21 | 0,00 | 0,0 | 0,02 | 0,8 | 0,36 | 11,1 | 0,00 | 0,0 | 1,14 | 35,5 | 1,20 | 37,2 |
| Klinisk HPV 18/45-prøve 3 Svagt positive | 162 | 4,09 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 | 0,15 | 3,6 | 1,33 | 32,6 | 1,34 | 32,8 |

CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse

*To prøver havde ugyldige Aptima HPV 16 18/45-genotypeassay-resultater og blev ikke inkluderet i analyserne.

Bemærk: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som nul.

Krydsreaktivitet

Bemærkning: Test med potentielt krydsreagerende organismer for Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev udført vha. Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev første gang lanceret på Tigris DTS System i 2012. I 2013 blev indikationerne udvidet til at bruge Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplatform til Tigris DTS-systemet. Begge systemer er beregnet til fuldt ud at automatisere amplifieret nukleinsyretestning i diagnostiske assays. Testning af udvalgte assay-ydeevner udført på Tigris DTS-systemet blev anvendt til at understøtte assay-ydeevne på Panther System.

Den analytiske specificitet af Aptima HPV 16 18/45-genotypeanalysen blev evalueret med puljer af resterende ThinPrep væskebaserede cytologi prøver fortyndet 1:2,9 i STM (sammenlignelig med prøve overført til et Aptima reagensglas til prøveoverførsel) og tilsat dyrkede bakterier, gær svampe; dyrket virus; eller ikke-mårettede HPV *in vitro* transkripter. De organismer og testkoncentrationer, for hvilke der ikke blev observeret krydsreaktivitet, er identificeret i Tabel 32. Undersøgelseskriterierne til vurdering af virkningen af tilstedeværelsen af mikroorganismer på assayets specificitet var baseret på positivitet.

Tabel 32: Panel til undersøgelse af analytisk specificitet: Organismer og koncentration uden krydsreaktivitet

| Organisme | Test Koncentration uden krydsreaktivitet | Organisme | Test Koncentration uden krydsreaktivitet |
|--|--|-----------------------------------|--|
| Bakterier | | | |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Actinomyces israelii</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Lactobacillus crispatus</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Listeria monocytogenes</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Mobiluncus curtisii</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Mycoplasma genitalium*</i> | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Mycoplasma hominis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 1x10 ⁵ IFU/mL | <i>Peptostreptococcus magnus</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Clostridium difficile</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Prevotaella bivia</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Corynebacterium genitalium</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Propionibacterium acnes</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Proteus vulgaris</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Escherichia coli</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Ureaplasma urealyticum</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | | |
| Ikke-mårettede højrisiko HPV-genotyper* | | | |
| HPV 31 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 56 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 33 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 58 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 35 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 59 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 39 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 66 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 51 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 68 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 52 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | | |

Tabel 32: Panel til undersøgelse af analytisk specificitet: Organismer og koncentration uden krydsreaktivitet (*fortsæt*)

| Organisme | Test Koncentration uden krydsreaktivitet | Organisme | Test Koncentration uden krydsreaktivitet |
|--|--|---------------------------------|--|
| Gær/protozoer | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 1x10 ⁶ CFU/mL | <i>Trichomonas vaginalis</i> ** | 1x10 ⁵ celler/ml |
| Vira | | | |
| Adenovirus | 5,25 x 10 ⁷ PFU/ml | HIV-1 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| Cytomegalovirus | 1,58 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | Herpes simplex virus 1 | 3,39 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml |
| Epstein-Barr virus | 1,59 x 10 ⁵ TD ₅₀ /ml | Herpes simplex virus 2 | 2,29 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml |
| Ikke-mårettede andre HPV-genotyper* | | | |
| HPV 6 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 53 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 11 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 67 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 26 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 69 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 30 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 70 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 34 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 73 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 42 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 82 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 43 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | HPV 85 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml |
| HPV 44 | 2,5 x 10 ⁶ kopier/ml | | |

CFU = kolonidannende enheder, PFU = plaquedannende enheder, TD₅₀ = transformationsdosis 50, TCID₅₀ = infektionsdosis for vævskultur 50
*testet *In vitro* transkript.

**Skønt der ikke blev observeret krydsreaktivitet for *Trichomonas vaginalis*, blev der observeret interferens (se nedenfor).

Den analytiske sensitivitet af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet i nærvær af mikroorganismer blev evalueret med det samme panel, som er beskrevet i Tabel 32, som også havde fået tilsat en lav koncentration af HPV-inficerede SiHa-celler (1,6 celler pr. reaktion) og HPV-inficerede HeLa-celler (0,3 celler/reaktion). Undersøgelseskriterierne til vurdering af virkningen af tilstedeværelsen af mikroorganismer på assayets sensitivitet var baseret på positivitet. Tilstedeværelsen af mikroorganismerne interfererede ikke med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med undtagelse af *Trichomonas vaginalis* (TV). Der blev observeret interferens med TV, når det var til stede ved koncentrationer på mere end 3 x 10⁴ celler/ml.

Interferens

Bemærkning: Test med potentielle interfererende stoffer for Aptima HPV 16 18/45-assayet blev udført vha. Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet blev første gang lanceret på Tigris DTS System i 2012. I 2013 blev indikationerne udvidet til at bruge Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet på Panther System. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplatform til Tigris DTS-systemet. Begge systemer er beregnet til fuldt ud at automatisere amplifieret nukleinsyretestning i diagnostiske assays. Testning af udvalgte assay-ydeevner udført på Tigris DTS-systemet blev anvendt til at understøtte assay-ydeevne på Panther System.

De stoffer, der er beskrevet i Tabel 33, blev individuelt tilsat i poolede ThinPrep væskebaserede cytologiprøver fortyndet 1:2,9 i STM ved de koncentrationer, der er angivet i tabellen. Alle stoffer blev testet med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet i tilstedeværelse og fravær af HPV-inficerede dyrkede celler (SiHa, 1,6 celler/reaktion og HeLa, 0,3 celler/reaktion). Der blev observeret interferens med udførelsen de følgende stoffer, når de er til stede i koncentrationer, der er højere end de specificerede: vaginale glidecreme (indeholdende Polyquaternium 15) ved 1% w/v, anti-svampecreme (indeholdende tioconazol) ved 0,03% w/v, slim ved 0,3% w/v, intravaginale hormoner (indeholdende progesteron) ved 1% w/v.

Tabel 33: Stoffer, der blev testet for mulig interferens med Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet

| Produktkategori | Produktmærke eller -type | Den højeste testede koncentration, der ikke interfererede med assayet* |
|---|--|--|
| Vaginalt smøremiddel | KY-væske, der giver naturlig følelse | 10% v/v |
| | up & up (Target-brand) intim glidevæske | |
| | Astroglid** | 1% w/v |
| Spermicide/kontraktiv gel | Svangerskabsforebyggende vaginalskum (VCF) | 10% w/v |
| | Options Conceptrol svangerskabsforebyggende vaginalgel | |
| Svampedræbende creme | up & up (Target-brand) miconazol 3 | 10% w/v |
| | Monistat 3 Combination Pack | |
| | up & up (Target-brand) Tioconazol 1 | 0,03% w/v |
| Udskylning | Summer's Eve Douche | 10% v/v |
| | up & up (Target-brand) udskylning til kvinder | |
| Deodorantspray til kvinder | Summer's Eve Feminine Deodorant Spray | 10% w/v |
| | FDS Feminine Deodorant Spray | |
| Slim | Porcin mucin | 0,3% w/v |
| Intravaginale hormoner | Estrace Vaginal Cream (østrogen) | 10% w/v |
| | Crinone Cream (progesteron) | 1% w/v |
| Helblod*** | helblod | 5% v/v |
| Leukocytter | leukocytter | 1x10 ⁷ celler/ml |
| Vaskeopløsning af iseddikesyre [^] | Iseddikesyre + CytoLyt-opløsning | 2,6% v/v |

*koncentration i testprøven; ThinPrep væskebaseret cytologiprøve fortyndet 1:2,9 i STM (sammenlignelig med prøve overført til et Aptima reagensglas til prøveoverførsel)

**Intim glidecreme, der indeholder Polyquaternium 15.

***helblod interfererede med assayet, når det var til stede i en testkoncentration på 10% v/v

[^]iseddikesyrevaskeopløsning fremstillet ved at blande 1 del iseddikesyre og 9 dele CytoLyt-opløsning som angivet i brugervejledningen til ThinPrep System.

Bibliografi

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. 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*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** 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.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Kontaktinformation og revisionshistorik



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA



Adresse på australsk sponsor:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

For e-mailadresse og telefonnummer til landespecifik Teknisk support og Kundeservice henvises til www.hologic.com/support.

Dette produkt må kun bruges til human *in vitro* diagnostik.

Alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med udstyret i Den Europæiske Union, skal rapporteres til fabrikanten og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor brugeren og/eller patienten er bosiddende.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep og Tigris er varemærker og/eller registrerede varemærker, der er ejet af Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaber i USA og/eller andre lande.

SUREPATH og PREPSTAIN er varemærker tilhørende TriPath Imaging, Inc.

Alle andre varemærker, der måtte findes i denne indlægsseddel, tilhører deres respektive ejere.

Dette produkt kan være omfattet af et eller flere amerikanske patenter, der kan findes på www.hologic.com/patents.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.
AW-22203-1901 Rev. 001
2022-09

| Revisionshistorik | Dato | Beskrivelse |
|-------------------|----------------|--|
| AW-22203 Rev. 001 | September 2022 | <ul style="list-style-type: none"> • Brugsanvisning AW-22203 Rev.001 til Aptima HPV-GT-assay er udarbejdet på basis af AW-11504 Rev. 010 for overholdelse af myndighedskrav til IVDR • Fareoplysninger ifølge EU-krav er opdateret • Opdateret afsnittene om Generelle oplysninger under Tilsigtet anvendelse, Advarsler og forholdsregler, Krav til opbevaring og håndtering af reagenser, Procedurer for kvalitetskontrol, Indsamling og opbevaring af prøver, Vedlagte reagenser og materialer, Nødvendige materialer og anskaffes separat samt Panther Systems assay-ydeevne. • Opdateret tabel 18 og tabel 19 fra Klinisk ydeevne af Aptima HPV 16 18/45-genotypeassayet med afsnittet SurePath væskebaserede cytologiprøver. • Opdaterede kontaktoplysninger, herunder: Repræsentant i Det Europæiske Fællesskab, CE-mærke, oplysninger om australsk repræsentant og teknisk support. |