

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

Gebrauchsanweisung  
Zur *In-vitro*-Diagnostik  
Nur für den US-Export

<b>Allgemeine Informationen</b> .....	<b>2</b>
Verwendungszweck .....	2
Zusammenfassung und Testerklärung .....	2
Verfahrensprinzipien .....	3
Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung .....	3
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen .....	4
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien .....	6
Probenentnahme und -lagerung .....	7
<b>Panther System</b> .....	<b>9</b>
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien .....	9
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien .....	10
Testverfahren mit dem Panther System .....	11
Verfahrenshinweise .....	13
<b>Qualitätskontrollverfahren</b> .....	<b>15</b>
<b>Testauswertung</b> .....	<b>17</b>
<b>Einschränkungen</b> .....	<b>18</b>
<b>Erwartete Ergebnisse mit dem Panther System: Prävalenz von Hochrisiko-HPV-mRNA</b> .....	<b>19</b>
<b>Leistung des Assay auf dem Panther System</b> .....	<b>20</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>51</b>
<b>Kontaktdaten und Änderungsprotokoll</b> .....	<b>52</b>

## Allgemeine Informationen

### Verwendungszweck

Der Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay ist ein *In-vitro*-Test zur Nukleinsäure-Amplifikation für den qualitativen Nachweis von viraler E6/E7-Messenger-RNA (mRNA) des Humanen Papillomvirus (HPV) 16, 18 und 45 in Zervixproben von Frauen mit positiven Ergebnissen beim Aptima HPV Assay. Der Aptima HPV 16 18/45 Genotyp Assay kann HPV 16 von HPV 18 und/oder HPV 45 unterscheiden, unterscheidet aber nicht zwischen HPV 18 und HPV 45.

Der Aptima HPV 16 18/45 Genotyp Assay kann zum Testen der folgenden Patientenproben auf dem Panther System verwendet werden: Zervixproben, die vor oder nach der Pap-Bearbeitung in ThinPrep™ Pap-Test-Fläschchen mit PreservCyt™ Lösung entnommen wurden, Zervixproben, die mit dem Aptima Zervixprobenentnahme- und Transportkit entnommen wurden, oder Zervixproben, die in SurePath Konservierungsmittelflüssigkeit entnommen wurden.

Der Aptima HPV 16 18/45 Genotyp Assay ist für die Verwendung für die routinemäßige Vorsorgeuntersuchung auf das Zervixkarzinom bestimmt. Frauen, die positiv oder negativ auf die HPV-Typen 16, 18 oder 45 getestet werden, sollten gemäß den medizinischen Berufsrichtlinien, der Beurteilung der Vorsorgeuntersuchung durch den Gesundheitsdienstleister, die Krankengeschichte und andere Risikofaktoren zur Beurteilung des Risikos einer Zervixdysplasie und eines Karzinoms triagiert/nachbeobachtet werden.

### Zusammenfassung und Testerklärung

Das Zervixkarzinom ist weltweit eine der am häufigsten vorkommenden Krebsarten bei Frauen. HPV ist der ätiologische Erreger, der für mehr als 99% aller Zervixkarzinome verantwortlich ist.<sup>1,2,3</sup> HPV ist ein häufiges, sexuell übertragbares DNA-Virus, das mehr als 100 Genotypen umfasst.<sup>1</sup>

Das virale HPV-Genom ist eine doppelsträngige, zirkuläre DNA mit einer Länge von ca. 7900 Basenpaaren. Das Genom weist acht überlappende Open Reading Frames (offene Leserahmen) auf. Es gibt sechs frühe (E) Gene, zwei späte (L) Gene und eine nicht translatierte, nicht kodierende Region (Untranslated Long Control Region). Die Gene L1 und L2 kodieren das große und das kleine Kapsidprotein. Frühe Gene regulieren die Replikation der viralen DNA. Die Gene E6 und E7 der Hochrisiko-HPV-Genotypen gelten als Onkogene. Die von der polycistronischen mRNA der Gene E6/E7 exprimierte Proteine greifen in die p53- und Retinoblastom-Protein-Funktionen von Zellen ein, was zur Unterbrechung von Prüfpunkten im Zellzyklus und zur Instabilität des Zellgenoms führt.<sup>1,4</sup>

Vierzehn der HPV-Genotypen gelten als pathogen für das Fortschreiten von Zervixkarzinomen bzw. als Hochrisikotypen.<sup>5</sup> Die Genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 sind in zahlreichen Studien mit einem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung gebracht worden.<sup>2,6,7</sup> Patientinnen, die an persistierenden Infektionen durch einen dieser Typen leiden, sind einem erhöhten Risiko einer schweren Dysplasie oder eines Zervixkarzinoms ausgesetzt.<sup>5,8</sup>

Studien haben gezeigt, dass die verschiedenen HPV-Hochrisikotypen mit unterschiedlichen Risiken für die Entwicklung schwerer Dysplasien oder Zervixkarzinome korrelieren. Weltweit werden die HPV-Typen 16, 18 und 45 mit etwa 80% aller invasiven Zervixkarzinome in Verbindung gebracht.<sup>7,10</sup> Diese drei Typen finden sich in 75% aller Plattenepithelkarzinome, wobei der Typ 16 die Mehrheit (85%) dieser Infektionen ausmacht. Bei Adenokarzinomen finden sich die HPV-Typen 16, 18 und 45 in 80 bis 94% der Fälle, wobei die Typen 18 und 45 fast die Hälfte dieser Infektionen ausmachen.<sup>7,10</sup> Das Vorhandensein des HPV-Typs 18 bei Zervixkarzinomen im Frühstadium ist Berichten zufolge mit einer schlechten Prognose verbunden.<sup>11</sup> Die HPV-Typen 18 und 45 werden bei präkanzerösen Läsionen nur unzureichend erfasst, was auf das Vorhandensein okkulten Läsionen im Zervixkanal zurückzuführen sein kann, die bei einer Kolposkopie unzugänglich sind.<sup>12</sup> Bei Frauen, die mit den HPV-Typen 16 und/oder 18 infiziert sind, ist das kumulative Risiko, an Zervixerkrankungen zu erkranken, zehnmal höher als das Risiko, aufgrund anderer Hochrisikotypen zu erkranken.<sup>13,14,15</sup>

## Verfahrensprinzipien

Der APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay umfasst drei Hauptschritte, die in einem einzigen Röhrchen ablaufen: Target Capture, Amplifikation der Zielsequenzen mittels transkriptionsvermittelter Amplifikation (Transcription-Mediated Amplification, TMA)<sup>16</sup> und Detektion der Amplifikationsprodukte (Amplikons) durch den Hybridisierungsschutzassay (Hybridization Protection Assay, HPA).<sup>17</sup> Der Assay verfügt über eine interne Kontrolle (IC) zur Überwachung von Capture, Amplifikation und Detektion der Nukleinsäuren sowie von Anwender- und Gerätefehlern.

Die Proben werden in ein Röhrchen mit Probentransportmedium (Specimen Transport Media, STM), das die Zellen lysiert, die mRNA freisetzt und sie vor Abbau während der Lagerung schützt, entnommen bzw. in ein solches Röhrchen transferiert. Bei der Durchführung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wird die Target-mRNA durch Verwendung von Fänger-Oligomeren, die an magnetische Mikropartikel gebunden sind, von der Probe isoliert. Die Fänger-Oligomere enthalten Sequenzen, die zu spezifischen Bereichen der HPV-mRNA-Targetmoleküle komplementär sind, sowie Desoxyadenosinreste. Während des Hybridisierungsschritts binden sich die sequenzspezifischen Regionen der Fänger-Oligomere an spezifische Regionen des HPV-mRNA-Targetmoleküls. Die Isolierung des Fänger-Oligomer/Target-Komplexes aus der Lösung erfolgt dann durch Absenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur. Diese Temperatursenkung ermöglicht das Auftreten einer Hybridisierung zwischen dem Desoxyadenosinbereich auf dem Fänger-Oligomer und den Polydesoxythymidin-Molekülen, die kovalent an die Magnetpartikel gebunden sind. Diese Mikropartikel, einschließlich der an sie gebundenen HPV-mRNA-Targetmoleküle, werden mithilfe von Magneten an die Wand des Reaktionsröhrchens gezogen und der Überstand wird aspiriert. Die Partikel werden gewaschen, um Reste der Probenmatrix zu entfernen, die Amplifikationshemmer enthalten kann.

Nach Abschluss des Target Capture wird die HPV-mRNA mittels TMA amplifiziert. TMA ist ein transkriptionsbasiertes Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren, das zwei Enzyme, reverse MMLV-Transkriptase und T7-RNA-Polymerase, verwendet. Die reverse Transkriptase wird zur Erzeugung einer DNA-Kopie der Target-mRNA-Sequenz, die eine Promotersequenz für T7-RNA-Polymerase enthält, verwendet. T7-RNA-Polymerase produziert mehrere Kopien des RNA-Amplikons vom Template der DNA-Kopie.

Die Detektion des Amplikons erfolgt mit HPA unter Einsatz von chemilumineszierend markierten Nukleinsäure-Einzelstrangsonden, die zum Amplikon komplementär sind. Die markierten Nukleinsäuresonden hybridisieren spezifisch an das Amplikon. Das Selektionsreagenz differenziert zwischen hybridisierten und nicht hybridisierten Sonden, indem es die Markierung auf den nicht hybridisierten Sonden inaktiviert. Bei der Detektion wird das von den markierten RNA-DNA-Hybriden abgegebene Licht als Photonensignale, sogenannte relative Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU), in einem Luminometer gemessen. Endgültige Assayergebnisse werden anhand des Verhältnisses von Analytsignal zu Grenzwert (Analyte Signal-to-Cutoff, S/CO) interpretiert.

Jeder Reaktion wird über das Target-Capture-Reagenz die IC (interne Kontrolle) zugesetzt. Die IC überwacht die Assayschritte Target Capture, Amplifikation und Detektion. Der Dual Kinetic Assay (DKA) ist ein Verfahren, das zur Unterscheidung zwischen dem HPV-Signal und dem IC-Signal eingesetzt wird.<sup>18</sup> Die IC- und das HPV-16-Amplikon werden mit Sonden mit einer schnellen Lichtemissionskinetik (Flasher) detektiert. Das Signal der IC in jeder Reaktion wird anhand der Größenordnung der Lichtemission vom HPV-16-Signal unterschieden. Für HPV 18 und 45 spezifische Amplikons werden mit Sonden mit einer relativ langsameren Kinetik der Lichtemission (Glower) detektiert.

## Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung

Die SSP (Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung, Summary of Safety and Performance) ist in der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed) verfügbar und dort mit den Gerätekennungen (Basis UDI-DI) verknüpft. Die SSP für den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay finden Sie unter der grundlegenden eindeutigen Gerätekennung (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. Zur *In-vitro*-Diagnostik.
- B. Für den professionellen Einsatz.
- C. Weitere spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen zu den Geräten finden Sie in der *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System*.

### Laborbezogen

- D. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- E. Die normalen Vorsichtsmaßnahmen im Labor ergreifen. In den ausgewiesenen Arbeitsbereichen nicht essen, trinken oder rauchen. Ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel beim Umgang mit Proben und Kitreagenzien tragen. Nach der Handhabung von Proben und Kitreagenzien die Hände gründlich waschen.
- F. **Warnung: Reiz- und Ätzstoffe:** Kontakt von Auto Detect 2 mit der Haut, den Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei Kontakt dieser Flüssigkeit mit der Haut oder den Augen den betroffenen Bereich mit Wasser abwaschen. Bei Verschütten dieser Flüssigkeit die Verschüttung mit Wasser verdünnen und dann abwischen.
- G. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5% bis 3,5% (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Nähere Informationen finden Sie unter *Testverfahren mit dem Panther System*.


### Probenbezogen

- H. Um die Probenintegrität zu wahren, müssen während des Probenversands und Lagerung die ordnungsgemäßen Temperaturbedingungen aufrechterhalten werden. Die Probenstabilität wurde ausschließlich unter den empfohlenen Versand- und Lagerungsbedingungen geprüft.
- I. Die Verfallsdaten auf den Probenentnahme-/Transferkits und -röhrchen gelten für die Transferstelle und nicht für die Testeinrichtung. Die zu irgendeinem Zeitpunkt vor diesen Verfallsdaten gesammelten/transferierten Proben sind selbst nach diesen Verfallsdaten gültig für Tests, vorausgesetzt sie wurden gemäß der entsprechenden Packungsbeilage transportiert oder gelagert.
- J. Proben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Assays sind die allgemein gültigen Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungsverfahren festlegen. Es darf nur Personal, das in der Handhabung von infektiösen Materialien geschult wurde, gestattet werden, dieses Verfahren auszuführen.
- K. Kreuzkontamination während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter nicht miteinander in Berührung kommen. Benutzte Materialien dürfen nicht über offene Behälter hinweg entsorgt werden. Die Handschuhe wechseln, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.
- L. Unter bestimmten Bedingungen kann bei der Punktion Flüssigkeit aus den Röhrchendeckeln austreten. Nähere Informationen finden Sie unter *Testverfahren mit dem Panther System*.
- M. ThinPrep-Flüssigzytologieproben und Proben im Aptima Zervixprobenentnahme- und Transportkit (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) sollten zurückgewiesen werden, wenn sich die Entnahmeverrichtung noch im Probenröhrchen befindet.
- N. SurePath Flüssigzytologieproben sollten zurückgewiesen werden, wenn sich keine Entnahmeverrichtung im Probenröhrchen befindet.

**Hinweise zum Assay**

- O. Die Reagenzien müssen bei den angegebenen Temperaturen gelagert werden. Die Testleistung kann durch Verwendung von falsch gelagerten Reagenzien beeinträchtigt sein.
- P. Eine mikrobielle und Ribonuklease-Kontamination der Reagenzien vermeiden.
- Q. Kits nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.
- R. Reagenzien oder Kalibratoren aus Kits mit verschiedenen Chargennummern nicht austauschen, vermischen oder kombinieren.
- S. APTIMA Assayflüssigkeiten und Auto-Detect-Reagenzien gehören nicht zur Hauptcharge. Es kann eine beliebige Charge verwendet werden.
- T. Die Assayreagenzien müssen gründlich vermischt werden, um korrekte Testergebnisse zu erhalten.
- U. Es müssen Spitzen mit hydrophoben Stöpseln verwendet werden.
- V. Einige Reagenzien dieses Kits sind mit Gefahren- und Sicherheitssymbolen gekennzeichnet.

**Hinweis:** Die Gefahrenhinweise entsprechen den Einstufungen gemäß den EU-Sicherheitsdatenblättern (SDB). Für Ihre Region spezifische Informationen zu Gefahrenhinweisen finden Sie im regionsspezifischen Sicherheitsdatenblatt (SDB) in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Weitere Informationen zu anderen Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Gefahreninformationen für Europa</b>	
	<p><b>Selektionsreagenz</b>  <b>BORSÄURE 1 – 5 %</b></p> <p><b>ACHTUNG</b>  H315 – Verursacht Hautreizungen</p>
—	<p><b>Target Capture-Reagenz</b>  <b>HEPES 5 – 10%</b>  <b>EDTA 1–5 %</b>  <b>LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1 BIS 5%</b></p> <p>—  H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung  P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden  P280 – Augen-/Gesichtsschutz tragen</p>
—	<p><b>Amplifikationsreagenz</b>  <b>HEPES 25 – 30%</b></p> <p>—  H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung  P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden  P280 – Augen-/Gesichtsschutz tragen</p>
—	<p><b>Enzymreagenz</b>  <b>HEPES 1 – 5%</b></p> <p>—  H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung  P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden  P280 – Augen-/Gesichtsschutz tragen</p>

**Sondenreagenz**

LAURYL-SULFAT-LITHIUMSALZ 35 bis 40 %

SUCCINYLSÄURE 10 – 15 %

LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 10 bis 15 %

H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung

P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden

P280 – Augen-/Gesichtsschutz tragen

**Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien**

Reagenzien dürfen nach dem auf den Fläschchen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Nachfolgend finden Sie weitere Angaben zur Lagerung.

- A. Die folgenden Reagenzien sind nach Empfang gekühlt bei 2 °C bis 8 °C zu lagern:
- HPV 16 18/45 Amplifikationsreagenz
  - HPV 16 18/45 Enzymreagenz
  - HPV 16 18/45 Sondenreagenz
  - HPV 16 18/45 Internes Kontrollreagenz
  - HPV 16 18/45 Positivkalibratoren und HPV 16 18/45 Negativkalibratoren
- B. Die folgenden Reagenzien sind bei 15 °C bis 30 °C (Raumtemperatur) zu lagern:
- HPV 16 18/45 Amplifikationsrekonstitutionslösung
  - HPV 16 18/45 Enzymrekonstitutionslösung
  - HPV 16 18/45 Sondenrekonstitutionslösung
  - HPV 16 18/45 Target-Capture-Reagenz
  - HPV 16 18/45 Selektionsreagenz
- C. Nach der Rekonstitution sind die folgenden Reagenzien 30 Tage stabil, wenn sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden:
- HPV 16 18/45 Amplifikationsreagenz
  - HPV 16 18/45 Enzymreagenz
  - HPV 16 18/45 Sondenreagenz
- D. Das Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR) ist 30 Tage lang stabil, wenn es bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Nicht gekühlt lagern.
- E. Entsorgen Sie alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien einschließlich wTCR nach 30 Tagen oder nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend).
- F. Im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay haben im Panther System aufbewahrte Assayreagenzien eine Haltbarkeit von 72 Stunden (kumulativ).
- G. Das Sondenreagenz und das rekonstituierte Sondenreagenz sind lichtempfindlich. Die Reagenzien sind vor Licht geschützt zu lagern.
- H. **Reagenzien nicht einfrieren.**

## Probenentnahme und -lagerung

### A. Probenentnahme und -bearbeitung

#### *ThinPrep Flüssigzytologieproben*

1. Entnehmen Sie Zervixproben gemäß den Anweisungen des Herstellers mit besenartigen Entnahmeverrichtungen oder Zyto-Bürstchen/Spachtel und geben sie diese in ThinPrep Pap-Testfläschchen mit PreservCyt-Lösung.
2. Vor oder nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep 5000 Prozessor oder ThinPrep 5000 Prozessor mit Autoloader oder ThinPrep Genesis Processor überführen Sie 1 ml der ThinPrep Flüssigzytologieproben gemäß den Anweisungen der Packungsbeilage für das Aptima Probentransferkit in ein Aptima Probenferröhrchen.

#### *SurePath Flüssigzytologieproben*

1. Entnehmen Sie eine SurePath Flüssigzytologieprobe gemäß der Gebrauchsanweisung für den SurePath Pap-Test und/oder das PrepStain-System.
2. Die SurePath Flüssigzytologieprobe gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits in ein Aptima-Probenferröhrchen transferieren.

#### *APTIMA Zervixprobenentnahme- und Transportkit-Proben*

Entnehmen Sie die Probe entsprechend der Gebrauchsanweisung für das CSCT-Kit.

### B. Probentransport und -lagerung vor dem Test

#### *ThinPrep Flüssigzytologieproben*

1. Transportieren Sie ThinPrep Flüssigzytologieproben bei 2 °C bis 30 °C.
2. Die Proben sollten innerhalb von 105 Tagen nach der Entnahme in Aptima-Probenferröhrchen transferiert werden.
3. Vor dem Transfer sind ThinPrep Flüssigzytologieproben bei 2 °C bis 30 °C zu lagern, jedoch nicht länger als 30 Tage über 8 °C.
4. ThinPrep Flüssigzytologieproben, die in ein Aptima Probenferröhrchen transferiert wurden, können bis zu 60 Tage lang bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden.
5. Wenn längere Lagerzeiten erforderlich sind, können die ThinPrep Flüssigzytologieproben bzw. die in Probenferröhrchen verdünnten ThinPrep Flüssigzytologieproben bis zu 24 Monate bei -20 °C bis -70 °C gelagert werden.

#### *SurePath Flüssigzytologieproben*

1. Transportieren Sie SurePath Flüssigzytologieproben bei 2 °C bis 25 °C.
2. Die Proben sollten innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme in APTIMA Probenferröhrchen transferiert werden.
3. Vor dem Transfer sind SurePath Flüssigzytologieproben bei 2 °C bis 25 °C zu lagern.
4. SurePath Flüssigzytologieproben, die in ein Aptima Probenferröhrchen transferiert wurden, können bis zu 7 Tage lang bei 2 °C bis 25 °C gelagert werden.
5. Transferierte SurePath Proben müssen vor dem Test mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit Aptima Transferlösung behandelt werden. Behandelte Proben können vor dem Test mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bis zu 17 Tage lang bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Weitere Details finden Sie in der Packungsbeilage des Probentransferkits.

#### *APTIMA Zervixprobenentnahme- und Transportkit-Proben*

1. Transportieren und lagern Sie die Proben bis zu 60 Tage bei 2 °C bis 30 °C.
2. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, können Transportkit-Proben bis zu 24 Monate bei -20 °C bis -70 °C gelagert werden.

## C. Probenlagerung nach dem Test

1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht in einem Ständer gelagert werden.
2. Die Probenröhrchen sind mit einem neuen Barrierschutz aus sauberem Plastik oder sauberer Folie abzudecken.
3. Wenn getestete Proben gefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie die durchstechbaren Kappen und setzen Sie neue nicht durchstechbare Kappen auf die Probenröhrchen. Wenn Proben zum Test an eine andere Einrichtung versandt werden müssen, müssen die angegebenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben müssen die Probenröhrchen 5 Minuten bei 420 (relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Röhrchens zu bringen.

**Hinweis:** Der Versand der Proben muss in Übereinstimmung mit geltenden örtlichen, nationalen und internationalen Frachtbestimmungen erfolgen.



## Panther System

### Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

**APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay**, 100 Tests, (3 Schachteln) Bestellnr. 303236

Kalibratoren sind separat erhältlich. Siehe die nachstehenden Bestellnummern für Einzelpackungen.

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Kühlbox (Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
<b>A</b>	<b>HPV 16 18/45 Amplifikationsreagenz</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen
<b>E</b>	<b>HPV 16 18/45 Enzymreagenz</b> <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit &lt; 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen
<b>P</b>	<b>HPV 16 18/45 Sondenreagenz</b> <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden (&lt; 500 ng/Fläschchen), getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit &lt; 5% Detergens.</i>	1 Fläschchen
<b>IC</b>	<b>HPV 16 18/45 Internes Kontrollreagenz</b> <i>Nichtinfektiöses RNA-Transkript in gepufferter Lösung mit &lt; 5% Detergens.</i>	1 Fläschchen

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Raumtemperatur-Schachtel (Lagerung bei 15°C bis 30°C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
<b>AR</b>	<b>HPV 16 18/45 Amplifikationsrekonstitutionslösung</b> <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 Fläschchen
<b>ER</b>	<b>HPV 16 18/45 Enzymrekonstitutionslösung</b> <i>HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glycerol.</i>	1 Fläschchen
<b>PR</b>	<b>HPV 16 18/45 Sondenrekonstitutionslösung</b> <i>Sukzinatgepufferte Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen
<b>S</b>	<b>HPV 16 18/45 Selektionsreagenz</b> <i>600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 Fläschchen
<b>TCR</b>	<b>HPV 16 18/45 Target-Capture-Reagenz</b> <i>Gepufferte Lösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 Fläschchen
	<b>Rekonstitutionsverbindungsstücke</b>	3
	<b>Barcode-Blatt für Hauptcharge</b>	1 Blatt

**APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay Kalibratorenschachtel (Bestellnr. 303235)**  
 (Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
PCAL1	<b>HPV 16 18/45 Positivkalibrator 1</b> <i>Nicht infektiöses HPV-18-in-vitro-Transkript mit 750 Kopien pro ml in gepufferter Lösung mit &lt; 5% Detergens.</i>	5 Fläschchen
PCAL2	<b>HPV 16 18/45 Positivkalibrator 2</b> <i>Nicht infektiöses HPV-16-in-vitro-Transkript mit 1000 Kopien pro ml in gepufferter Lösung mit &lt; 5% Detergens.</i>	5 Fläschchen
NCAL	<b>HPV 16 18/45 Negativkalibrator</b> <i>Gepufferte Lösung mit &lt; 5% Detergens.</i>	5 Fläschchen

**Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien**

**Hinweis:** Die von Hologic erhältlichen Materialien sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.

	Bestellnr.
Panther System	303095
Panther Durchlauf-Kit	303096
<i>Aptima Assayflüssigkeitskit</i> <i>(Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz)</i>	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Multi-Röhrchen-Einheiten (MTU)</i>	104772-02
<i>Panther Entsorgungsbeutel-Kit</i>	902731
<i>Panther Abfallabdeckung</i>	504405
Spitzen, 1000 µL gefiltert, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung und Einwegmaterial. <i>Nicht alle Produkte sind in allen Regionen verfügbar. Wenden Sie sich an Ihren Vertreter, um regionsspezifische Informationen zu erhalten</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Probentransferkit	301154C
Aptima Probentransferkit – druckbar	PRD-05110
Aptima Zervixprobenentnahme- und Transportkit	302657
APTIMA durchstechbare Kappen	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A
Ersatzkappen für die Kits mit 100 Tests:	
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und Sondenreagenz</i>	CL0041
<i>Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz</i>	CL0041
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	501604
Chlorbleiche, 5 % bis 8,25 % (0,7 M bis 1,16 M) Natriumhypochloritlösung	—
Ungepuderte Einweghandschuhe	—
Labortischunterlagen mit Kunststoffrückseite	—
Fusselfreie Tücher	—
Pipette	—
Aptima-Transferlösungskit (nur für SurePath Proben)	303658

**Optionale Materialien**

	Bestellnr.
Bleach Enhancer für die Reinigung	302101

## Testverfahren mit dem Panther System

**Hinweis:** Nähere Verfahrensinformationen zum Panther System finden sich in der Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System (Panther/Panther Fusion System Operator's Manual).

### A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

Reinigen Sie die Arbeitsflächen, wo die Reagenzien und Proben vorbereitet werden. Die Arbeitsflächen mit einer 2,5 %-igen bis 3,5 %-igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

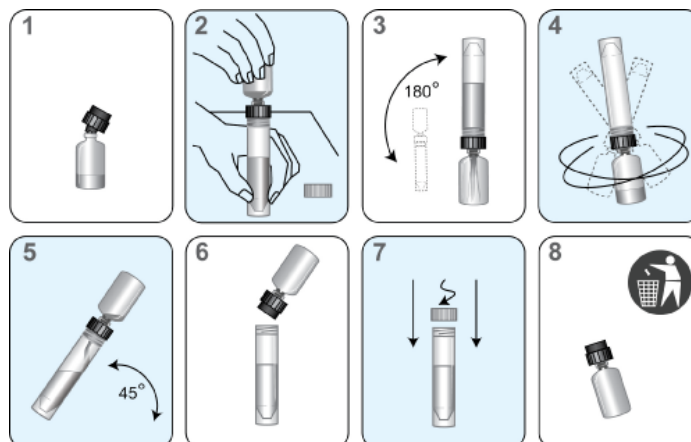
### B. Vorbereitung von Reagenzien eines neuen Kits

**Hinweis:** Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem Panther System durchgeführt werden.

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Lassen Sie ggf. gekühlte Rekonstitutionslösungen vor Gebrauch auf Raumtemperatur kommen.
  - a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem lyophilisierten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das Reagenz gleichfarbige Etiketten aufweisen.
  - b. Prüfen Sie die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart wurden.
  - c. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
  - d. Öffnen Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
  - e. Halten Sie die Flasche mit der Lösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 1, Schritt 2).
  - f. Drehen Sie die zusammengebauten Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 1, Schritt 3).
  - g. Mischen Sie die Lösung in der Flasche gründlich durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden (Abbildung 1, Schritt 4).
  - h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügteten Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abbildung 1, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Plastikflasche zurücklaufen.
  - i. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 6).
  - j. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf das Etikett schreiben (Abbildung 1, Schritt 7).
  - k. Werfen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Fläschchen weg (Abbildung 1, Schritt 8).

**Warnung:** Bei der Rekonstitution von Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Schaum beeinträchtigt die Füllstandsmessung im Panther System.

**Hinweis:** Mischen Sie Amplifikations-, Enzym-, Sonden- und Selektionsreagenz vor dem Einsetzen in das System gründlich durch vorsichtiges Umdrehen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.



**Abbildung 1. Rekonstitutionsverfahren mit dem Panther System**

2. Bereiten Sie das Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR) vor.
  - a. Stellen Sie sicher, dass die richtigen Flaschen TCR und IC miteinander gepaart wurden.
  - b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die entsprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.
  - c. Öffnen Sie die Flasche mit TCR und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
  - d. Öffnen Sie die Flasche mit IC und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Sie können erwarten, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der IC-Flasche verbleibt.
  - e. Verschließen Sie die TCR-Flasche und schwenken Sie die Lösung behutsam, um den Inhalt zu mischen. Vermeiden Sie während dieses Schritts Schaumbildung.
  - f. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.
  - g. Entsorgen Sie die IC-Flasche und den Deckel.
  - h. Im wTCR kann sich ein Präzipitat bilden, was zu ungültigen Ergebnissen aufgrund von Volumenüberprüfungsfehlern führen kann. Das Präzipitat kann aufgelöst werden, indem das wTCR bis zu 90 Minuten lang auf 42 °C bis 60 °C erwärmt wird. Lassen Sie das wTCR vor der Verwendung auf Raumtemperatur kommen. Nicht verwenden, wenn immer noch ein Präzipitat vorhanden ist.
3. Vorbereitung von Selektionsreagenz
  - a. Prüfen Sie die Reagenzchargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass es zum Kit gehört.
  - b. Wenn das Selektionsreagenz ein Präzipitat enthält, erwärmen Sie das Selektionsreagenz bis zu 45 Minuten lang auf 60 °C ± 1 °C, um die Auflösung des Präzipitats zu erleichtern. Vermischen Sie den Flascheninhalt vorsichtig alle 5 bis 10 Minuten. Lassen Sie das Selektionsreagenz vor der Verwendung auf Raumtemperatur kommen. Nicht verwenden, wenn immer noch ein Präzipitat oder Trübung vorhanden ist.

**Hinweis:** Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.

- C. Reagenzienvorbereitung für bereits rekonstituierte Reagenzien

1. Zuvor rekonstituierte Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Assay auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.
2. Wenn das rekonstituierte Sondenreagenz ein Präzipitat enthält, das bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie es 1 bis 2 Minuten lang auf höchstens 60 °C. Nicht verwenden, wenn ein Präzipitat oder eine Trübung vorhanden ist.
3. Wenn das wTCR ein Präzipitat enthält, erwärmen Sie es bis zu 90 Minuten lang auf 42 °C bis 60 °C. Lassen Sie das wTCR vor der Verwendung auf Raumtemperatur kommen. Nicht verwenden, wenn immer noch ein Präzipitat vorhanden ist.
4. Wenn das Selektionsreagenz ein Präzipitat enthält, erwärmen Sie das Selektionsreagenz bis zu 45 Minuten lang auf 60 °C ± 1 °C, um die Auflösung des Präzipitats zu erleichtern. Vermischen Sie den Flascheninhalt vorsichtig alle 5 bis 10 Minuten. Lassen Sie das Selektionsreagenz vor der Verwendung auf Raumtemperatur kommen. Nicht verwenden, wenn immer noch ein Präzipitat oder Trübung vorhanden ist.
5. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
6. Reagenzflaschen nicht nachfüllen. Das Panther System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.

#### D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Proben (Kalibratoren, Patientenproben und ggf. vom Anwender bereitgestellte externe Qualitätskontrollproben) vor der Bearbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Mischen Sie Proben nicht mit dem Vortex-Mischer.**
3. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer. Wenn ein Probenröhrchen Luftbläschen enthält oder ein geringeres Volumen aufweist, als es normalerweise beobachtet wird, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten lang bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.

**Hinweis:** Bei Nichtbefolgen von Schritt 3 kann aus dem Probenröhrchendeckel Flüssigkeit auslaufen.

#### E. Vorbereitung des Systems

Richten Sie das Gerät nach der Anweisung in der Bedienungsanleitung für das *Panther/Panther Fusion System (Panther/Panther Fusion System Operator's Manual)* und dem folgenden Abschnitt Verfahrenshinweise (*Procedural Notes*) ein. Achten Sie darauf, dass Reagenzienständer und TCR-Adapter geeigneter Größe verwendet werden.

## Verfahrenshinweise

#### A. Kalibratoren

1. Zum sachgemäßen Arbeiten mit der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-Software auf dem Panther System sind zwei Replikate für den Negativkalibrator und für jeden Positivkalibrator erforderlich. Ein Fläschchen jedes Kalibrators kann in eine beliebige Ständerposition in einer Probenfachbahn auf dem Panther System geladen werden. Die Pipettierung der Proben beginnt, wenn eine der folgenden beiden Bedingungen erfüllt ist:
  - a. Das Panther System bearbeitet derzeit Positiv- und Negativkalibratoren.
  - b. Gültige Ergebnisse für die Kalibratoren werden auf dem Panther System registriert.
2. Sobald die Kalibratorröhrchen für ein bestimmtes Kit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Assayreagenzienkit bis zu 24 Stunden lang Patientenproben ausgeführt werden, es sei denn, dass:
  - a. die Kalibratoren ungültig sind

- b. Das zugehörige Assayreagenzienkit wird aus dem Panther System genommen.
  - c. die Haltbarkeit des zugehörigen Assayreagenzienkits überschritten ist.
3. Wenn versucht wird, mehr als zwei Replikate aus einem Kalibratorröhrchen zu pipettieren, kann es zu Fehlern aufgrund unzureichender Mengen kommen.

B. Temperatur

Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.

C. Handschuhpuder

Wie in jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Röhrchen verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

## Qualitätskontrollverfahren

### A. Laufvaliditätskriterien

Die Software stellt automatisch die Gültigkeit des Durchlaufs fest. Die Software macht einen Durchlauf ungültig, wenn einer der folgenden Zustände eintritt:

- Mehr als ein ungültiges Replikat des Negativkalibrators.
- Mehr als ein ungültiges Replikat des Positivkalibrators 1.
- Mehr als ein ungültiges Replikat des Positivkalibrators 2.
- Mehr als 1 von 6 ungültigen Kalibratorreplikaten kombiniert.

Der Bediener kann einen Durchlauf ungültig machen, wenn bei der Durchführung des Assays technische Schwierigkeiten oder Schwierigkeiten des Bedieners bzw. Gerätes beobachtet und dokumentiert werden.

Ein ungültiger Durchlauf muss wiederholt werden. Abgebrochene Testläufe müssen wiederholt werden.

### B. Kalibrator-Annahmekriterien

Die nachstehende Tabelle definiert die RLU-Kriterien für die Replikate des Negativ- und Positivkalibrators.

	<b>Panther System</b>
<b>Negativkalibrator</b>	
18/45 RLU	$\geq 0 \text{ und } \leq 60.000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\geq 75.000 \text{ und } \leq 300.000 \text{ RLU}$
<b>Positivkalibrator 1</b>	
18/45 RLU	$\geq 800.000 \text{ und } \leq 2.200.000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\leq 475.000 \text{ RLU}$
<b>Positivkalibrator 2</b>	
18/45 RLU	$\leq 115.000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\geq 625.000 \text{ und } \leq 4.000.000 \text{ RLU}$

### C. IC-Grenzwert

Der IC-Grenzwert wird anhand des IC/16-Analysesignals der gültigen Replikate des Negativkalibrators bestimmt.

$$\text{IC-Grenzwert} = 0,5 \times [\text{mittlerer IC/16-RLU-Wert der gültigen Replikate des Negativkalibrators}]$$

### D. Analyt-16-Grenzwert

Der Analyt-Grenzwert für HPV 16 wird anhand des IC/16-RLU-Signals der gültigen Replikate des Negativkalibrators und der gültigen Replikate des Positivkalibrators 2 bestimmt.

$$\text{Analyt-16-Grenzwert} = 2 \times [\text{mittlerer IC/16-RLU-Wert der gültigen Replikate des Negativkalibrators}] + 0,1 \times [\text{mittlerer IC/16-RLU-Wert der gültigen Replikate des Positivkalibrators 2}]$$

### E. Analyt-18/45-Grenzwert

Der Analyt-Grenzwert für HPV 18/45 wird anhand des 18/45-RLU-Signals der gültigen Replikate des Negativkalibrators und der gültigen Replikate des Positivkalibrators 1 bestimmt.

$$\text{Analyt-18/45-Grenzwert} = 1 \times [\text{mittlerer 18/45-RLU-Wert der gültigen Replikate des Negativkalibrators}] + 0,18 \times [\text{mittlerer 18/45-RLU-Wert der gültigen Replikate des Positivkalibrators 1}]$$

## F. Analyt-16-Signal zu Grenzwert (Analyte Signal-to-Cutoff, S/CO)

Der S/CO-Quotient für HPV 16 wird aus dem IC/16-RLU-Wert der Testprobe und dem Analyt-16-Grenzwert für den Testlauf ermittelt.

$$\text{Analyt-16-S/CO} = \frac{\text{Testprobe IC/16-RLU}}{\text{Analyt-16-Grenzwert}}$$

## G. Analyt-18/45-Signal zu Grenzwert (Analyte Signal-to-Cutoff, S/CO)

Der S/CO-Quotient für HPV 18/45 wird aus dem 18/45-RLU-Signal der Testprobe und dem Analyt-18/45-Grenzwert für den Testlauf ermittelt.

$$\text{Analyt-18/45-S/CO} = \frac{\text{Testprobe 18/45-RLU}}{\text{Analyt-18/45-Grenzwert}}$$



## Testauswertung

Die Testergebnisse werden automatisch von der Assay-Software ermittelt. Ein Testergebnis kann negativ auf HPV 16 und HPV 18/45, negativ auf HPV 16 und positiv auf HPV 18/45, positiv auf HPV 16 und negativ auf HPV 18/45, positiv auf HPV 16 und HPV 18/45 oder ungültig sein und wird anhand des IC-RLU- und S/CO-Quotienten, wie in der nachstehenden Tabelle beschrieben, bestimmt. Ein Testergebnis kann auch aufgrund anderer Parameter (z. B. abnormaler Verlauf der Kurve), die außerhalb der normalen Erwartungswerte liegen, ungültig sein. Ungültige Testergebnisse sollten wiederholt werden.

CSCT-Kit-Proben können verdünnt werden, um potenziell interferierende Substanzen auszuschalten. Verdünnen Sie 1 Teil der ungültigen Patientenprobe mit 8 Teilen Probentransportmedium (die Lösung in den CSCT-Kit-Röhrchen); z. B. 560 µl Patientenprobe in ein neues CSCT-Kit-Röhrchen, das 4,5 ml Probentransportmedium enthält. Drehen Sie die verdünnte Probe vorsichtig um, um sie zu vermischen. Vermeiden Sie Schaumbildung. Testen Sie die verdünnte Probe entsprechend dem Standard-Assayverfahren.

**Hinweis:** Eine ungültige verdünnte Probe nicht verdünnen. Falls eine verdünnte Probe ein ungültiges Ergebnis erzielt, sollte eine neue Probe vom Patienten entnommen werden.

Ergebnis des Aptima HPV 16/18/45 Genotype Assay	Kriterien
Negativ - 16 Negativ - 18/45	<i>IC/HPV 16 RLU <math>\geq</math> IC-Grenzwert und HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 und HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00</i>
Negativ - 16 Positiv - 18/45	<i>HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 und HPV 18/45 S/CO <math>\geq</math> 1,00 und HPV 18/45 RLU <math>\leq</math> 3.000.000</i>
Positiv - 16 Negativ - 18/45	<i>HPV 16 S/CO <math>\geq</math> 1,00 und IC/HPV 16 RLU <math>\leq</math> 4.000.000 und HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00</i>
Positiv - 16 Positiv - 18/45	<i>HPV 16 S/CO <math>\geq</math> 1,00 und IC/HPV 16 RLU <math>\leq</math> 4.000.000 und HPV 18/45 S/CO <math>\geq</math> 1,00 und HPV 18/45 RLU <math>\leq</math> 3.000.000</i>
Ungültig	<i>HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 und HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 und IC/HPV 16 RLU <math>&lt;</math> IC-Grenzwert oder IC/HPV 16 RLU <math>&gt;</math> 4.000.000 oder HPV 18/45 RLU <math>&gt;</math> 3.000.000</i>

## Einschränkungen

- A. Andere Probentypen als die unter „Verwendungszweck“ genannten wurden nicht bewertet.
- B. Die Leistung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde bei Personen mit HPV-Schutzimpfung nicht ausreichend untersucht.
- C. Der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde nicht in Fällen mit Verdacht auf sexuellen Missbrauch bewertet.
- D. Die Prävalenz der HPV-Infektion in der Bevölkerung kann die Leistung beeinträchtigen. Der positive prädiktive Wert nimmt ab, wenn eine Population mit niedriger Prävalenz bzw. Personen ohne Infektionsrisiko getestet werden.
- E. ThinPrep Flüssigzytologieproben, die nach der Vorbereitung eines Testobjektträgers für den ThinPrep-Pap-Test weniger als 1 ml enthalten, gelten als unzureichend für den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- F. Die Testergebnisse können durch eine unsachgemäße Probenentnahme, Lagerung oder Probenbearbeitung beeinträchtigt sein.
- G. Die interne Kontrolle überwacht die Assayschritte Target Capture, Amplifikation und Detektion. Sie ist nicht als Kontrolle für eine ausreichende Zervixprobe vorgesehen.
- H. Ein negatives Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay schließt die Möglichkeit zytologischer Anomalien oder einer zukünftigen oder zugrunde liegenden Erkrankung des Schweregrads CIN2, CIN3 oder ein Karzinom nicht aus.
- I. Der APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher kann keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Assaysignals und dem mRNA-Expressionsniveau in einer Probe aufgestellt werden.
- J. Die Detektion von mRNA von Hochrisiko-HPV (Typ 16, 18 und 45) ist abhängig von der Anzahl in der Probe vorhandener Kopien und kann durch Probeentnahmefaktoren, Patientenfaktoren, das Infektionsstadium und das Vorhandensein von Störsubstanzen beeinträchtigt werden.
- K. Eine Infektion mit HPV ist kein Indikator für eine zytologische HSIL oder High-Grade-CIN- Grunderkrankung, noch bedeutet dies, dass sich eine CIN2, CIN3 ein Karzinom entwickeln wird. Bei den meisten Frauen, die mit einem oder mehreren Hochrisiko-HPV-Typen infiziert sind, entwickelt sich weder eine CIN2, CIN3 oder ein Karzinom.
- L. Die folgenden Substanzen können die Funktion des Assay stören, wenn sie über den angegebenen Konzentrationen vorhanden sind: vaginale Gleitmittel (mit Polyquaternium 15) bei 1% Gew./Vol., Fungizidsalbe (mit Tioconazol) bei 0,03% Gew./Vol., Schleim bei 0,3% Gew./Vol., intravaginale Hormone (mit Progesteron) bei 1% Gew./Vol., Trichomonas vaginalis bei  $3 \times 10^4$  Zellen/ml.
- M. HPV 45 in hoher Konzentration kann die Fähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay zum Nachweis von HPV 16 in niedriger Konzentration reduzieren.
- N. Die Wirkung von anderen potenziellen Variablen wie z. B. Scheidenausfluss, Verwendung von Tampons usw. sowie variable Faktoren der Probenentnahme wurden nicht bewertet.
- O. Die Anwendung dieses Produkts kann auf Personen beschränkt werden, die eine Ausbildung zur Anwendung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay durchlaufen haben.
- P. Die Kreuzkontamination von Patientenproben kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Verschleppungsrate des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System wurde in nicht-klinischen Studien ermittelt und betrug 0,19%.
- Q. Die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay müssen in Verbindung mit anderen dem Arzt zur Verfügung stehenden Labordaten und klinischen Befunden interpretiert werden.

## Erwartete Ergebnisse mit dem Panther System: Prävalenz von Hochrisiko-HPV-mRNA

Die Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Infektionen variiert stark und wird von mehreren Faktoren beeinflusst, wobei das Alter der größte Einflussfaktor ist. Viele Studien haben die HPV-Prävalenz anhand der Detektion von HPV-DNA untersucht, aber nur wenige Studien geben die Prävalenz auf Basis der Detektion von mRNA onkogener HPV an. Patientinnen an verschiedenen Studienzentren (n=18), die eine breit gefächerte geografische Streuung und ein differenziertes Kollektiv (10 US-Bundesstaaten) repräsentieren, wurden in eine prospektive klinische Studie, die sogenannte CLEAR-Studie, aufgenommen, um den Aptima HPV Assay zu bewerten, der 14 Hochrisiko-HPV-Typen detektiert. In einer separaten klinischen Studie in drei Testzentren wurden Proben von Patientinnen in der CLEAR-Studie mit positivem Ergebnis im Aptima HPV Assay auf dem Panther System mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bewertet. Die Prävalenz von HPV 16, 18 und 45 sowie der übrigen 11 in der klinischen Studie beobachteten Hochrisiko-HPV-Typen wurde anhand der Ergebnisse beim Test mit dem Aptima HPV Assay und dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System sowohl insgesamt als auch nach Altersgruppen und Testzentren eingestuft. Ein negatives Ergebnis des Aptima HPV Assay auf dem Panther System bedeutet, dass keiner der 14 Hochrisiko-HPV-Typen vorhanden ist, und wurde zum Zweck der Analyse auf dem Panther System als Aptima HPV 16 18/45 Genotyp-Assay negativ bezeichnet. Die Ergebnisse für die Populationen „Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance“ (ASC-US) und „Negativ für intraepitheliale Läsion oder Malignität“ (NILM) gehen aus Tabelle 1 hervor.

**Tabelle 1:** Prävalenz von Hochrisiko-HPV-mRNA in Kollektiven nach Altersgruppe, nach Prüfstelle und im Gesamtkollektiv

	Positivitätsrate % (x/n)							
	ASC-US-Kollektiv (≥ 21 Jahre)				NILM-Population (≥ 30 Jahre)			
	HPV-16- pos	HPV-18/45- pos	HPV 16 und 18/45 pos	Pos. auf 11 andere HR*	HPV-16-pos	HPV-18/45- pos	HPV-16- und 18/45-pos	Pos. auf 11 andere HR*
<b>Alle</b>	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)
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>								
<b>21 bis 29</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
<b>30 bis 39</b>	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)
<b>≥ 40</b>	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)
<b>Testzentrum**</b>								
<b>1</b>	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)
<b>2</b>	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)
<b>3</b>	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. zutr. = Nicht zutreffend, HR = Hochrisiko, Pos. = Positiv

Anmerkung: Patientinnen mit negativen Ergebnissen im Aptima HPV Assay auf dem Panther System wurden zum Zweck der Analyse auf dem Panther System als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

\* Für die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68

\*\* In der NILM-Population wurden nicht alle Probandinnen mit negativen Ergebnissen des Aptima HPV Assay auf dem Panther System mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System getestet. Für die Analyse nach Testzentrum wurden die Ergebnisse dieser Frauen nach dem Zufallsprinzip einem der 3 Testzentren zugeordnet.

## Leistung des Assay auf dem Panther System

Der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde erstmals 2012 auf dem Tigris DTS System eingeführt. Im Jahr 2013 wurden die Indikationen für die Verwendung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System erweitert. Das Panther System ist eine kleinere Geräteplattform als Alternative zum Tigris DTS System. Beide Systeme sind für die vollständige Automatisierung von amplifizierten Nukleinsäuretests für diagnostische Tests vorgesehen. Ausgewählte, auf dem Tigris DTS System durchgeführte Assay-Leistungstests wurden zur Unterstützung der Assay-Leistung auf dem Panther System genutzt.

### **Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Klinisches Studiendesign mit ThinPrep Flüssigzytologieproben**

Der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System wurde anhand von zytologischen Überweisungsproben evaluiert, die im Rahmen der als CLEAR-Studie bekannten prospektiven, multizentrischen klinischen Studie in den USA von einwilligungsfähigen Frauen gesammelt wurden.

#### **CLEAR-Studie – Baseline-Untersuchung**

Die CLEAR-Studie wurde zur Ermittlung der klinischen Leistung des Aptima HPV Assay für den Nachweis von einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) vom Grad 2 oder von Zervixerkkrankungen höheren Grades ( $\geq$  CIN2) durchgeführt. Die CLEAR-Studie umfasste eine Baseline-Untersuchung und eine Nachuntersuchung nach drei Jahren. Die Patientinnen wurden abhängig von den ThinPrep flüssigkeitsbasierten Zytologie-Ergebnissen aus dem Zervixkarzinom-Routinescreening der ASC-US-Studie oder der NILM-Studie zugeteilt. Die ASC-US-Studienpopulation umfasste Frauen ab 21 Jahren mit zytologischen ASC-US-Befunden, und das NILM-Studienkollektiv umfasste Frauen ab 30 Jahren mit zytologischen NILM-Befunden.

Es wurden Frauen von 18 klinischen Prüfstellen, vorwiegend Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die eine breitgefächerte geografische Streuung und ein differenziertes Kollektiv abdeckten, analysiert. Zur Baseline wurden die restlichen zytologischen Überweisungsproben sowohl mit dem Aptima HPV-Assay auf dem Tigris DTS System als auch mit einem von der FDA zugelassenen HPV DNA-Test getestet. Diese Proben wurden dann in Aliquots aufgeteilt, die archiviert und bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert wurden, bis sie mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System im Rahmen der klinischen Studie des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay getestet wurden.

Zur Baseline wurden alle Patientinnen in der ASC-US-Studie, unabhängig von ihren Testergebnissen im Aptima HPV Assay auf dem Tigris DTS-System und dem von der FDA zugelassenen HPV DNA-Test, zur Kolposkopie überwiesen. Es wurden Biopsien mittels endozervikaler Kürettage (Endocervical Curettage, ECC) und zervikale Stanzbiopsien (1 Biopsie aus jedem der 4 Quadranten) entnommen. War eine Läsion sichtbar, wurde eine Stanzbiopsie entnommen (gezielte Methode; 1 Biopsie je Läsion), und Quadranten ohne sichtbare Läsion wurden an der Transformationszone biopsiert (randomisierte Methode).

In der NILM-Studie wurden Frauen mit positivem Aptima HPV Assay auf dem Tigris DTS-System und dem von der FDA zugelassenen HPV DNA-Test sowie nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Frauen mit negativen Befunden aus beiden Assay zur Erstuntersuchung vor Behandlung zur Bewertung mittels Kolposkopie überwiesen. Jeder Patientin, die sich einer Kolposkopie unterzog, wurde eine ECC-Biopsie entnommen. Stanzbiopsien wurden nur bei sichtbaren Läsionen entnommen (gezielte Methode; 1 Biopsie je Läsion).

Der Erkrankungsstatus wurde mithilfe eines histologischen Konsensbefund-Gremiums bestimmt, das auf der übereinstimmenden Meinung von mindestens zwei erfahrenen Pathologen beruhte. Die Pathologen kannten weder den HPV-Status und den zytologischen Status der Patientinnen, noch die histologischen Diagnosen des jeweils anderen Pathologen. Wenn sich die drei Pathologen nicht einig

waren, prüften alle drei Pathologen die Objektträger an einem Mehrkopfmikroskop, um einen Konsens zu erzielen. Prüfarzte, Klinikärzte und Patientinnen waren gegenüber den Testergebnissen des Aptima HPV Assay bis nach der Durchführung der Kolposkopie verblindet, um einen Bias auszuschließen.

Zur Baseline wurde die klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System hinsichtlich des Nachweises einer Zervixerkkrankung  $\geq$  CIN2 und einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie des Grades 3 oder höher ( $\geq$  CIN3) im Verhältnis zum bei Baseline ermittelten zervikalen Krankheitsstatus bewertet.

### **CLEAR-Studie – Bewertung im Nachbeobachtungszeitraum**

An der NILM-Studie teilnehmende Patientinnen aus 14 Testzentren konnten an der 3-Jahres-Nachbeobachtungsphase der Studie teilnehmen, wenn sie: i) sich zur Baseline einer Kolposkopie unterzogen hatten und nicht  $\geq$  CIN2 aufwiesen, oder ii) bei ihnen zur Baseline keine Kolposkopie vorgenommen wurde. Die Nachbeobachtungsphase der Studie bestand aus einmal jährlichen Untersuchungsterminen. Bei diesen Untersuchungen wurde bei jeder Patientin eine Zervixprobe entnommen, und einige Frauen wurden auch mit einem von der FDA zugelassenen HPV-Test getestet. Teilnehmerinnen mit ASC-US oder schwerwiegenderen Zytologie-Ergebnissen während des Nachbeobachtungszeitraums wurden zur Kolposkopie überwiesen, wobei der gleiche Biopsie-Eingriff wie bei der Baseline-Bewertung verwendet wurde. Der zervikale Krankheitsstatus bei einer Nachuntersuchung wurde mithilfe eines histologischen Konsensbefund-Gremiums auf der Grundlage der NILM-Zytologie als „negativ“ eingestuft bzw. bei Frauen mit abnormalen Zytologietestergebnissen als „normal“ oder „CIN1“. Bei Patientinnen mit einem während des Nachbeobachtungszeitraums festgestellten Krankheitsstatus von  $\geq$  CIN2 wurde davon ausgegangen, dass sie die Nachbeobachtung abgeschlossen hatten und nach der Feststellung von  $\geq$  CIN2 nicht mehr zur Untersuchung erschienen waren. Frauen, bei denen während des Nachbeobachtungszeitraums kein Krankheitsstatus von  $\geq$  CIN2 festgestellt wurde, die aber im Nachbeobachtungsjahr 1 und/oder im Nachbeobachtungsjahr 2 an einem Untersuchungstermin teilgenommen haben und die im Nachbeobachtungsjahr 3 an einem Untersuchungstermin teilgenommen haben, wurden so behandelt, als hätten sie die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen.

Ziel der Nachbeobachtungsstudie war es, das kumulative 3-Jahres-Risiko einer Zervixerkkrankung bei Frauen mit einem positiven Aptima HPV-Assay und einem positiven Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bei Baseline mit dem kumulativen 3-Jahres-Risiko einer Zervixerkkrankung bei Frauen mit einem positiven Aptima HPV-Assay bei Baseline und einem negativen Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay zu vergleichen. Der 3-Jahres-Status der Zervixerkkrankung wurde wie folgt ermittelt:

- Positiver Krankheitsstatus der Zervixerkkrankung ( $\geq$  CIN2 und/oder  $\geq$  CIN3) – Patientinnen, bei denen bei Baseline oder während der Nachbeobachtung  $\geq$  CIN2 festgestellt wurde.
- Negativer zervikaler Krankheitsstatus ( $<$  CIN2) – Patientinnen, welche die Nachuntersuchung ohne Nachweis von  $\geq$  CIN2 abgeschlossen haben und deren zervikaler Krankheitsstatus nicht als „unbestimmt“ eingestuft wurden.
- Unbestimmter zervikaler Krankheitsstatus – Patientinnen, die während der Nachuntersuchung anormale zytologische Testergebnisse hatten und bei denen kein anschließendes Ergebnis des histologischen Konsensbefund-Gremiums vorlag, oder Frauen mit unzureichendem Zytologiebefund bei der vorausgehenden Untersuchung.
- Für die Nachbeobachtung verloren gegangen („Lost to follow-up“) – Frauen, welche die Nachuntersuchung nicht abgeschlossen haben und bei denen der zervikale Krankheitsstatus nicht als „unbestimmt“ eingestuft wurde.

Die klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45-Genotype Assay zum Nachweis eines Krankheitsstatus von  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 wurde in Bezug auf den 3-Jahres-Status der Zervixerkkrankung bewertet.

## ASC-US-Population $\geq$ 21 Jahre: Klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit ThinPrep Flüssigzytologieproben

Insgesamt gab es 404 auswertbare Teilnehmerinnen im Alter von mindestens 21 Jahren mit einem auf ASC-US lautenden Zytologie-Ergebnis und einem positiven Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay auf dem Panther System, deren zur Überweisung führende Zytologieproben für Tests mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System infrage kamen. Bei 45 dieser Teilnehmerinnen war kein für die Tests in dieser Studie ausreichendes Volumen der zur Überweisung führenden Zytologieprobe vorhanden, während bei 6 Teilnehmerinnen eine unbestimmte Krankheitsdiagnose vorlag; nach einer Fehlwertanalyse gingen diese Teilnehmerinnen nicht in die Berechnungen zur Leistungsfähigkeit ein. Die 353 auswertbaren Teilnehmerinnen mit schlüssigem Krankheitsstatus hatten gültige Ergebnisse mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System auf der Grundlage von Reflextests nach einem positiven Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay auf dem Panther System. Siebenundsechzig (67) Teilnehmerinnen hatten einen Krankheitsstatus von  $\geq$  CIN2 und 30 von  $\geq$  CIN3.

Von den 353 auswertbaren Teilnehmerinnen mit positivem Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay auf dem Panther System hatten 118 Teilnehmerinnen ein positives Ergebnis mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System, was auf das Vorliegen von HPV 16 und/oder HPV 18/45 hinwies; 235 hatten ein negatives Ergebnis, was auf das Vorliegen von einem oder mehreren der übrigen 11 Typen von Hochrisiko-HPV hinwies, die der Aptima HPV Assay nachweist (d. h. die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68). Weitere 539 auswertbare Teilnehmerinnen im Alter von mindestens 21 Jahren mit einem auf ASC-US lautenden Zytologie-Ergebnis hatten ein negatives Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay auf dem Panther System. Ein negatives Ergebnis im Aptima HPV Assay weist darauf hin, dass keiner der 14 Hochrisiko-HPV-Typen vorhanden ist. Diese Ergebnisse wurden daher für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System bezeichnet. Die Prävalenz von  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 bei auswertbaren Teilnehmerinnen mit auf ASC-US lautendem Zytologie-Ergebnis betrug 9,1% bzw. 3,8%. Auf der Grundlage von Tests auf dem Panther System werden die Ergebnisse mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nach dem Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay sowie der Diagnose des histologischen Konsensbefund-Gremiums in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** ASC-US-Population  $\geq$  21 Jahre: Ergebnisse mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und dem Aptima HPV Assay nach Diagnose des histologischen Konsensbefund-Gremiums

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay*	Auswertung	Diagnose des histologischen Konsensbefund-Gremiums						
			Unbestimmt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Karzinom	Gesamt
Positiv	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- und 18/45-pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV-16-neg, HPV-18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	2	132	70	23	10	0	237
Gesamt			6	182	104	37	29	1	359
Negativ	HPV-16/18/45-neg***	HR-HPV-neg	13	450	75	10	4	0	552
Gesamt			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, CIN1 = zervikale intraepitheliale Neoplasie des Schweregrads 1, HR = Hochrisiko, neg = negativ, pos = positiv

\*Für alle Proben wurden endgültige Ergebnisse erzielt (durch endgültige Tests oder nach Abklärung von zuerst ungültigen Proben gemäß dem Verfahren).

\*\*Bei 19 Teilnehmerinnen, die zum Kolposkopiertermin erschienen, konnte aus den folgenden Gründen keine Diagnose bestimmt werden: < 5 Biopsieproben entnommen, die alle das Histologie-Ergebnis normal/CIN1 erbrachten (n=15), keine Biopsien entnommen (n=3) und Verlust der Biopsie-Objektträger (n=1).

\*\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

\*\*\*\*Eine Teilnehmerin litt an einem Adenocarcinoma in situ (AIS).

Tabelle 3 zeigt das absolute Risiko einer Erkrankung ( $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3) nach Ergebnis mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und dem Aptima HPV Assay. Das Risiko für  $\geq$  CIN2 lag bei Frauen mit den HPV-Typen 16, 18 und/oder 45 bei 28,8%, verglichen mit 14,0% bei Frauen, die einen oder mehrere der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen aufwiesen, und 2,6% bei Frauen, die keine Hochrisiko-HPV-Typen aufwiesen. Das absolute Risiko nach Altersgruppe ist in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 3:** ASC-US-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  21 Jahre: Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und im Aptima HPV Assay

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16 und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos oder 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)
Prävalenz			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 4:** ASC-US-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq 21$  Jahre: Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und im Aptima HPV Assay nach Altersgruppe

	Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
				Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
21 bis 29 Jahre	Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16 und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos oder 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)
Prävalenz				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 bis 39 Jahre	Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16 und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos oder 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)
Prävalenz				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
$\geq 40$ Jahre	Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos oder 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)
Prävalenz				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.



Das relative Erkrankungsrisiko bei positivem im Vergleich zu negativem Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wird in Tabelle 5 dargestellt. Bei Patientinnen mit HPV-Typ 16, 18 und/oder 45 war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von  $\geq$  CIN2 13,2 Mal höher und die des Vorliegens von  $\geq$  CIN3 22,1 Mal höher als bei Patientinnen ohne Hochrisiko-HPV-Typ. Bei Patientinnen mit HPV-Typ 16, 18 und/oder 45 war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von  $\geq$  CIN2 2,0 Mal höher und die des Vorliegens von  $\geq$  CIN3 3,8 Mal höher als bei Patientinnen mit mindestens einem der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen.

**Tabelle 5:** ASC-US-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  21 Jahre: Relatives Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und im Aptima HPV Assay

Interpretation der Ergebnisse aus dem Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatives Risiko (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. HR-HPV-negativ	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. positiv auf andere HR-HPV	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Positiv auf andere HR-HPV vs. HR-HPV-negativ	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR-HPV-positiv vs. HR-HPV-negativ	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prävalenz	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse ( $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3) nach Ergebnis mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay gehen aus Tabelle 6 hervor. Die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins der HPV-Typen 16, 18 und/oder 45 in einer Patientin mit  $\geq$  CIN2 ist 4,2 Mal höher und in einer Patientin mit  $\geq$  CIN3 5,1 Mal höher.

**Tabelle 6:** ASC-US-Population  $\geq$  21 Jahre: Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype und dem Aptima HPV Assay

Interpretation der Ergebnisse aus dem Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)
HPV1-6- und/oder HPV-18/45-positiv	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Positiv für andere HR-HPV	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR-HPV-negativ	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

## NILM-Population in der Altersgruppe $\geq 30$ Jahre: Klinische Leistung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit ThinPrep Flüssigzytologieproben zur Baseline

Insgesamt waren 512 auswertbaren Patientinnen ab 30 Jahren mit zytologischem Befund NILM und positivem Ergebnis im Aptima HPV Assay auf dem Panther System für die Testung mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay geeignet. Bei 21 dieser Patientinnen (11 unterzogen sich einer Kolposkopie und 10 unterzogen sich keiner Kolposkopie) war kein für die Tests in dieser Studie ausreichendes Volumen der zur Überweisung führenden Zytologieprobe vorhanden; diese Frauen wurden von der Leistungsanalyse ausgeschlossen. Für 491 auswertbare Patientinnen lagen gültige Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay vor. Davon unterzogen sich 273 einer Kolposkopie. Vierzehn (14) Patientinnen hatten  $\geq$  CIN2 und 10 hatten  $\geq$  CIN3; bei 283 Frauen war die Histologie normal/CIN1; bei 19 Frauen war der Krankheitsstatus ungeklärt.

Von den 259 auswertbaren Patientinnen mit schlüssigem Krankheitsstatus und positivem Ergebnis im Aptima HPV Assay hatten 65 ein positives Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System, was auf das Vorhandensein von HPV 16 und/oder HPV 18/45 hinweist; 194 hatten ein negatives Ergebnis, was auf das Vorhandensein mindestens eines der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen hinweist. Weitere 549 auswertbare Frauen ab 30 Jahren mit zytologischem Befund NILM und schlüssigem Krankheitsstatus hatten ein negatives Ergebnis im Aptima HPV Assay auf dem Panther System. Ein negatives Ergebnis im Aptima HPV Assay weist darauf hin, dass keiner der 14 Hochrisiko-HPV-Typen vorhanden ist. Diese Ergebnisse wurden daher für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System bezeichnet. Die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nach Ergebnis im Aptima HPV Assay und nach Diagnose anhand des Konsenspanels zur Histologiebeurteilung gehen aus Tabelle 7 hervor.

**Tabelle 7:** NILM-Population in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Ergebnisse mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und dem Aptima HPV Assay nach Diagnose des histologischen Konsensbefund-Gremiums zur Baseline

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay*	Auswertung	Diagnose des histologischen Konsensbefund-Gremiums						
			Unbestimmt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Karzinom	Gesamt
Positiv	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- und 18/45- pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV-16-neg, HPV-18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	11	175	12	3	4	0	205
Gesamt			14	232	13	4	7	3	273
Negativ	HPV-16/18/45-neg***	HR-HPV-neg	31	527	16	5	1	0	580
Gesamt			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ

\*Alle Proben lieferten schließlich gültige Ergebnisse (nach ersten Tests oder nach Klärung zunächst ungültiger Ergebnisse pro Verfahren).

\*\*45 Teilnehmerinnen unterzogen sich einer Kolposkopie, aber eine Diagnose konnte aus folgenden Gründen nicht gestellt werden: Es konnte kein Konsens erzielt werden, weil die Proben nicht ausreichten (n=29), aufgrund von zugrunde liegenden Faktoren keine Biopsien entnommen wurden (n=13), es wurden keine Biopsien entnommen oder überprüft, weil ein Fehler vorlag (n=3).

\*\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

\*\*\*\*Drei Teilnehmerinnen litten an einem Adenocarcinoma in situ (AIS).

Von den 491 Patientinnen mit positivem Ergebnis im Aptima HPV Assay und Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay hatten 232 Patientinnen einen nicht bestätigten (bzw. ungeklärten) Krankheitsstatus (Tabelle 8). Von den 10.348 Patientinnen aus der ursprünglichen CLEAR-Studie mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay war der Krankheitsstatus bei 9.799 Patientinnen nicht bestätigt. Da nur nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Patientinnen mit negativem Ergebnis sowohl im Aptima HPV Assay auf dem Tigris DTS System als auch im FDA-zugelassenen HPV-DNA-Test zur Kolposkopie überwiesen wurden, war in dieser Gruppe der Anteil an Patientinnen mit unbestätigtem Krankheitsstatus hoch (96,2%). Um diesen Verifizierungsbias zu berichtigen, wurde eine Methode mit multipler Imputation angewandt, um die Zahl der Patientinnen mit einer Erkrankung abzuschätzen, die festgestellt worden wäre, wenn sich alle Frauen einer Kolposkopie unterzogen hätten. Bei dieser Methode wurde der fehlende Krankheitsstatus auf der Grundlage der Ergebnisse des Aptima HPV Assay auf dem Panther System, des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System und des von der FDA zugelassenen HPV-DNA-Tests berechnet. Für die 808 Patientinnen mit bestätigtem Krankheitsstatus werden sowohl hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigte als auch unberichtigte Leistungsschätzwerte präsentiert.

**Tabelle 8:** NILM-Population in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Klassifizierung von auswertbaren NILM-Patientinnen nach Ergebnis im Aptima HPV Assay, im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, im HPV-DNA-Test, nach Krankheitsstatus ( $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3) und Krankheitsbestätigungsstatus zur Baseline

Ergebnis* mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV- GT Assay*	HPV-DNA- Test	Teilneh- merinnen insgesamt	Geklärter Erkrankungsstatus: $\geq$ CIN2		Geklärter Erkrankungsstatus: $\geq$ CIN3		Ungeklärter Erkrankungsstatus
				Erkrankte Teilneh- merinnen ( $\geq$ CIN2)	Nicht erkrankte Teilneh- merinnen ( $<$ CIN2)	Erkrankte Teilneh- merinnen ( $\geq$ CIN3)	Nicht erkrankte Teilneh- merinnen ( $<$ CIN3)	Teilnehmerinnen mit unbekanntem Erkrankungsstatus (% unbekannt)
Positiv	Positiv	Positiv	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positiv	Negativ	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positiv	Kein Ergebnis**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativ	Positiv	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negativ	Negativ	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negativ	Kein Ergebnis**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Gesamt			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negativ	N. zutr.***	Positiv	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N. zutr.***	Negativ	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	N. zutr.***	Kein Ergebnis**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Gesamt			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, N. zutr. = Nicht zutreffend

\*Alle Proben lieferten schließlich gültige Ergebnisse (nach ersten Tests oder nach Klärung zunächst ungültiger Ergebnisse pro Verfahren).

\*\*Bei 616 Frauen mit Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden keine HPV-DNA-Testergebnisse erhalten, hauptsächlich aufgrund unzureichender Menge der Zytologieprobe.

\*\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

Das absolute Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay zur Baseline wird in Tabelle 9a dargestellt. Das Risiko für  $\geq$  CIN2 lag bei Frauen mit den HPV-Typen 16, 18 und/oder 45 bei 9,7%, verglichen mit 3,2% bei Frauen, die einen oder mehrere der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen aufwiesen, und 0,7% bei Frauen, die keine Hochrisiko-HPV-Typen aufwiesen. Die unberichtigten absoluten Krankheitsrisiken sind insgesamt unter Tabelle 9b und nach Altersgruppen unter Tabelle 10 aufgeführt.

**Tabelle 9a:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
<b>Positiv</b>	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder HPV-18/45-pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	Nur HPV-16-pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Nur 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- und 18/45-pos	0,0	0,0
	HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos oder neg	HR-HPV-pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
<b>Negativ</b>	HPV-16/18/45-neg*	HR-HPV-neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prävalenz			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ, N. zutr. = Nicht zutreffend

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 9b:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (nicht berichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
<b>Positiv</b>	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos oder neg	HR-HPV-pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
<b>Negativ</b>	HPV-16/18/45-neg*	HR-HPV-neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prävalenz			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ, N. zutr. = Nicht zutreffend

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 10:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay nach Altersgruppe (nicht berichtete Schätzwerte) zur Baseline

	Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
				Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
30 bis 39 Jahre	Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder 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	Nur HPV-16-pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Nur 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- und 18/45-pos	N. zutr. (0/0)	N. zutr. (0/0)
		HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos oder 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)
Prävalenz				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
$\geq 40$ Jahre	Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder 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	Nur 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	Nur 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- und 18/45-pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos oder 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)
Prävalenz				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ, N. zutr. = Nicht zutreffend

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

Das relative Erkrankungsrisiko bei positivem im Vergleich zu negativem Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wird in Tabelle 11 (hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigt) bzw. Tabelle 12 (unberichtigt) dargestellt. Bei Patientinnen mit HPV-Typ 16, 18 und/oder 45 war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von  $\geq$  CIN2 12,9 Mal höher und die des Vorliegens von  $\geq$  CIN3 22,1 Mal höher als bei Patientinnen ohne Hochrisiko-HPV-Typ. Bei Patientinnen mit HPV-Typ 16, 18 und/oder 45 war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von  $\geq$  CIN2 3,0 Mal höher und die des Vorliegens von  $\geq$  CIN3 4,8 Mal höher als bei Patientinnen mit mindestens einem der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen.

**Tabelle 11:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Relatives Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Interpretation des Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatives Risiko (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
HPV 16- und/oder 18/45 Pos. vs. HR HPV Neg.	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5 >999)
HPV 16 und/oder 18/45 Pos. vs. Pos. auf andere HR HPV	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Pos. auf andere HR HPV vs. HR HPV Neg.	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Pos. vs. HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prävalenz	1,1%	0,8%

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko, Pos. = Positiv, Neg. = Negativ

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 12:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Relatives Risiko für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (nicht berichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Interpretation des Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatives Risiko (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
HPV 16- und/oder 18/45 Pos. vs. HR HPV Neg.	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 und/oder 18/45 Pos. vs. Pos. auf andere HR HPV	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Pos. auf andere HR HPV vs. HR HPV Neg.	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Pos. vs. HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prävalenz	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko, Pos. = Positiv, Neg. = Negativ

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse und Erkrankungswahrscheinlichkeiten für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay werden in Tabelle 13 (hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigt) bzw. Tabelle 14 (unberichtigt) gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins der HPV-Typen 16, 18 und/oder 45 bei einer Patientin mit  $\geq$  CIN2 bei Baseline ist 11,2 Mal höher und bei einer Patientin mit  $\geq$  CIN3 bei Baseline 24,1 Mal höher.

**Tabelle 13:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (hinsichtlich eines Verifizierungsbias berichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Interpretation der Ergebnisse aus dem Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)
HPV1-6- und/oder HPV-18/45-positiv	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Positiv für andere HR-HPV	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR-HPV-negativ	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 14:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und Aptima HPV Assay (unberichtigte Schätzwerte) zur Baseline

Interpretation der Ergebnisse aus dem Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (95 % KI)
HPV1-6- und/oder HPV-18/45-positiv	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Positiv für andere HR-HPV	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR-HPV-negativ	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko

\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

## NILM-Population in der Altersgruppe $\geq 30$ Jahre: Klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nach 3 Jahren Nachbeobachtung

Es waren 10.822 Patientinnen im Alter ab 30 Jahren mit zytologischem Befund NILM und positivem Ergebnis im Aptima HPV Assay oder schlüssigem Ergebnis auf dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay oder negativem Ergebnis auf dem Aptima HPV Assay auf dem Panther-System zur Baseline für die Nachbeobachtungsphase auswertbar. Patientinnen ohne  $\geq$ CIN2 absolvierten 67,0% (7.235/10.802) der Frauen einen Pap-Test im Jahr 1 der Nachbeobachtung, 60,3% (6.505/10.793) im Jahr 2 und 58,7% (6.330/10.786) im Jahr 3. Insgesamt schlossen 58,8% (6.366/10.822) der Patientinnen die Studie ab ( $\geq$  CIN2 bei Baseline oder während der Nachbeobachtung) und/oder absolvierten die vorgeschriebenen Untersuchungstermine.

Von den 10.822 Teilnehmerinnen hatten 490 (4,5%) Teilnehmerinnen positive Ergebnisse im Aptima HPV-Test und gültige Ergebnisse im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Von diesen 490 Teilnehmerinnen hatten 247 (50,4%) entweder einen positiven oder negativen 3-Jahres-Krankheitsstatus auf der Grundlage der Zytologie- oder Kolposkopie-/Biopsieergebnisse. Fünfundzwanzig (25) Teilnehmerinnen hatten  $\geq$ CIN2, davon 18 mit  $\geq$  CIN3; 222 Teilnehmerinnen hatten ein Histologie-Ergebnis normal/CIN1.

Von den 247 auswertbaren Teilnehmerinnen mit 3-Jahres-Krankheitsstatus und positiven Aptima HPV-Testergebnissen hatten 47 (19,0%) positive Ergebnisse im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, was auf das Vorhandensein von HPV 16 und/oder HPV 18/45 oberhalb des klinischen Grenzwerts hinweist; 200 (81,0%) hatten negative Ergebnisse, was auf das Vorhandensein eines oder mehrerer der anderen 11 Hochrisiko-HPV-Typen oberhalb des klinischen Grenzwerts hinweist.

Die verbleibenden 10.332 Teilnehmerinnen hatten während der CLEAR-Studie zur Baseline negative Aptima HPV-Testergebnisse. Davon hatten 57,6% (5.946/10.322) einen 3-Jahres-Krankheitsstatus. Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet. Die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bei Baseline und der 3-Jahres-Krankheitsstatus des histologischen Konsensbefund-Gremiums (einschließlich Baseline und Nachbeobachtung) sind unter Tabelle 15 aufgeführt.

**Tabelle 15:** NILM-Population in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Klassifizierung der Patientinnen, die für die Nachbeobachtungsphase infrage kommen, anhand der Baseline-Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und des Aptima HPV Assay sowie des zur Baseline und Nachbeobachtungsphase ermittelten Krankheitsstatus

Ergebnis mit dem Aptima HPV	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	3-Jahres-Krankheitsstatus (einschließlich Bewertung zur Baseline und während der Nachbeobachtungsphase)							
			Für die Nachbeobachtung verloren gegangen	Unbestimmt*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Karzinom	Gesamt
Positiv	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- und 18/45-pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV-16-neg, HPV-18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	168	22	178	8	4	10	0	390
Gesamt			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
Gesamt			4.366	263	6.091	56	23	20	3 <sup>^</sup>	10.822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko; Neg. = negativ, Pos. = positiv

\*Patientinnen, die während der Nachuntersuchung anormale zytologische Testergebnisse hatten und bei denen kein anschließendes Ergebnis des histologischen Konsensbefund-Gremiums vorlag, oder Frauen mit unzureichendem Zytologiebefund bei vorausgehendem Termin

\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

<sup>^</sup>Drei Teilnehmerinnen litten an einem Adenocarcinoma in situ (AIS).



Die kumulativen 3-Jahres-Risiken einer Erkrankung ( $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3) basieren auf einer Kaplan-Meier-Schätzung (Life-Table-Analyse der Überlebensrate) und schließen Erkrankungen ein, die bei Baseline oder in der Nachbeobachtungsphase festgestellt wurden. Frauen, bei denen ein gewisser Hinweis auf eine Erkrankung vorlag (ASC-US oder schwerwiegendere zytologische Ergebnisse), bei denen jedoch kein Ergebnis des histologischen Konsensbefund-Gremiums vorlag, wurden in die Analyse einbezogen. Dazu wurde eine Methode der multiplen Imputation angewandt, um die Anzahl der Frauen mit einer Erkrankung zu prognostizieren, die ermittelt worden wäre, wenn sich die Frauen einer Kolposkopie unterzogen hätten.

Die absoluten 3-Jahres-Risiken für eine Erkrankung ( $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3) nach den Ergebnissen im Aptima HPV Assay und im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay werden in Tabelle 16 dargestellt. Das kumulative relative 3-Jahres-Risiko einer Erkrankung für positive und negative Ergebnisse des Aptima 16 18/45 Genotype Assay wird in Tabelle 17 gezeigt.

**Tabelle 16:** NILM-Kollektiv in der Altersgruppe  $\geq$  30 Jahre: Kumulatives absolutes 3-Jahres-Risiko\* für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und im Aptima HPV Assay zur Baseline

Ergebnis mit dem Aptima HPV Assay	Ergebnis mit dem AHPV-GT Assay	Auswertung	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolutes Risiko (95 % KI)	Absolutes Risiko (95 % KI)
Positiv	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45-pos	HPV-16- und/oder HPV-18/45-pos	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	Nur HPV-16-pos	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Nur 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- und 18/45-pos	N. zutr.	N. zutr.
	HPV-16/18/45-neg	Pos für andere HR-HPV	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos oder 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)
Prävalenz			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HR = Hochrisiko; N. zutr. = Nicht zutreffend; Neg. = negativ, Pos. = positiv

\*Die hinsichtlich anderer möglicher Verzerrungen bereinigten kumulativen 3-Jahres-Risiken waren ähnlich wie die Risiken in dieser Tabelle. Aufgrund der zu erwartenden Unterschiede in den Risiken im ersten und zweiten Jahr für die beiden Gruppen von Teilnehmerinnen in der Nachbeobachtungsstudie (Teilnehmerinnen mit Kolposkopie und Teilnehmerinnen ohne Kolposkopie zur Baseline) wurde nur das kumulative 3-Jahres-Risiko für die kombinierten Gruppen berichtet.

\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 17:** NILM in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Kumulatives 3-Jahres-Risiko\* für  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 nach Ergebnis im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und im Aptima HPV Assay zur Baseline

Interpretation des Aptima Assay**	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatives Risiko (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
HPV 16- und/oder 18/45 Pos. vs. HR HPV Neg.	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 und/oder 18/45 Pos. vs. Pos. auf andere HR HPV	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Pos. auf andere HR HPV vs. HR HPV Neg.	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV Pos. vs. HR HPV Neg	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prävalenz	0,7%	0,3%

VI = Vertrauensintervall, HR = Hochrisiko; Neg. = negativ, Pos. = positiv

\*Die hinsichtlich anderer möglicher Verzerrungen bereinigten kumulativen 3-Jahres-Risiken waren ähnlich wie die Risiken in dieser Tabelle. Aufgrund der zu erwartenden Unterschiede in den Risiken im ersten und zweiten Jahr für die beiden Gruppen von Teilnehmerinnen in der Nachbeobachtungsstudie (Teilnehmerinnen mit Kolposkopie und Teilnehmerinnen ohne Kolposkopie zur Baseline) wurde nur das kumulative 3-Jahres-Risiko für die kombinierten Gruppen berichtet.

\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

Die kumulative 3-Jahres-Prävalenz von  $\geq$  CIN2 und  $\geq$  CIN3 bei Frauen mit zytologischem Befund NILM zur Baseline betrug 0,7% bzw. 0,3%. Das relative Risiko für die Feststellung von  $\geq$  CIN2 bei Frauen mit HPV 16- und/oder 18/45-positiven Ergebnissen im Vergleich zu anderen HR-HPV-positiven Ergebnissen betrug 2,9 (95% VI: 1,4, 6,2), was bedeutet, dass  $\geq$  CIN2 bei Frauen mit HPV 16- und/oder 18/45-positiven Ergebnissen 2,9 Mal häufiger festgestellt wurde als bei Frauen mit anderen HR-HPV-positiven Ergebnissen. Das relative Risiko für  $\geq$  CIN3 betrug 3,1 (95% VI: 1,2, 7,9). Das relative Risiko der Feststellung von  $\geq$  CIN2 bei Frauen mit anderen HR-HPV-positiven Ergebnissen im Vergleich zu HR-HPV-negativen Ergebnissen betrug 17,6 (95% VI: 8,9, 34,9), was bedeutet, dass  $\geq$  CIN2 bei Frauen mit anderen HR-HPV-positiven Ergebnissen 17,6 Mal häufiger entdeckt wurde als bei Frauen mit HR-HPV-negativen Ergebnissen. Das relative Risiko für  $\geq$  CIN3 betrug 42,0 (95% VI: 14,2, 124,0).

### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Klinische Leistung mit SurePrep Flüssigzytologieproben

Die SurePath Flüssigzytologieproben wurden kanadischen Probandinnen entnommen, die aufgrund eines oder mehrerer abnormaler Pap-Tests, einer HPV-Infektion oder aus anderen Gründen zur Nachuntersuchung überwiesen wurden. Von jeder Probe wurde ein Aliquot (0,5 ml) in ein Aptima-Probentransferröhrchen übertragen und anschließend mit der Aptima-Transferlösung behandelt. Ein einzelnes Replikat jeder Probe wurde mit dem APTIMA HPV-Assay getestet (n = 500). Positive Proben wurden dann mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay getestet. Die Ergebnisse des Aptima HPV Assay sind unter Tabelle 18 aufgeführt. Ähnliche Ergebnisse zeigt der handelsübliche HPV-PCR-Test, der HPV 16 und HPV 18, aber nicht HPV 45, getrennt von den anderen Hochrisiko-Genotypen unterscheidet. Das relative Erkrankungsrisiko für Genotyp-positive bzw. Genotyp-negative Ergebnisse wird unter Tabelle 19 für den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und den HPV-PCR-Test dargestellt.

**Tabelle 18:** Absolutes Risiko für  $\geq$  CIN3 bei Ergebnissen des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und eines handelsüblichen HPV-PCR-Tests

HR-HPV-Ergebnis	Genotyp Ergebnis	Auswertung	Aptima: Absolutes Risiko $\geq$ CIN3 (95 % KI)	HPV-PCR: Absolutes Risiko $\geq$ CIN3 (95 % KI)
<b>Positiv</b>	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45*-pos	HPV-16- und/oder HPV-18/45*-pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV-16-pos und HPV-18/45*-neg	Nur HPV-16-pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV-16-neg und/oder HPV-18/45*-pos	Nur HPV-18/45*-pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV-16-pos und/oder HPV-18/45*-pos	HPV-16- und HPV-18/45*-pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV-16-neg und/ HPV-18/45*-neg	Pos für andere HR-HPV	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos oder neg	HR-HPV-pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
<b>Negativ**</b>	HPV-16-neg und/ HPV-18/45*-neg	HR-HPV-neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prävalenz (%)			4,2%	4,6%

HR = Hochrisiko, pos = Positiv, neg = Negativ

\*Der HPV-PCR-Test unterscheidet nur HPV 16 und HPV 18 von den anderen 12 Hochrisiko-Genotypen, einschließlich HPV 45.

\*\*Patientinnen mit negativem Ergebnis im Aptima HPV Assay wurden für Analysezwecke als negativ im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bezeichnet.

**Tabelle 19:** Relatives Risiko für  $\geq$  CIN3 nach Ergebnissen im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay und einem handelsüblichen HPV-PCR-Test

Ergebnisse im Aptima-Assay		HPV-PCR-Testergebnisse	
Testauswertung	Relatives Risiko $\geq$ CIN3 (95 % KI)	Testauswertung	Relatives Risiko $\geq$ CIN3 (95 % KI)
HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. HR-HPV-negativ	12,6 (5,9-27,0)	HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. HR-HPV-negativ	23,3 (8,4-64,3)
HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. positiv auf andere HR-HPV	3,0 (1,6-5,5)	HPV-16- und/oder 18/45-positiv vs. positiv auf andere HR-HPV	3,1 (1,8-5,3)
Positiv auf andere HR-HPV vs. HR-HPV-negativ	4,2 (1,8-10,1)	Positiv auf andere HR-HPV vs. HR-HPV-negativ	7,6 (2,6-22,4)
HR-HPV-positiv vs. HR-HPV-negativ	8,3 (4,0-17,3)	HR-HPV-positiv vs. HR-HPV-negativ	14,4 (5,3-39,5)
Prävalenz	4,2%	Prävalenz	4,6%

### Klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit Zervixprobenentnahme und Transportproben

CSCT-Proben (Cervical Specimen Collection and Transport) von Frauen aus Routine- oder Nachuntersuchungen wurden mit dem Aptima-HPV-Test untersucht. Verbleibende CSCT-Proben (n=378) mit einem positiven Aptima HPV-Assay-Ergebnis wurden mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Tigris DTS System getestet. Der HPV-Genotyp jeder Probe wurde mit einem DNA-Genotypisierungstest bestimmt. Proben mit nicht übereinstimmenden Ergebnissen zwischen den Genotypisierungstests (DNA und Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay) wurden mit einem validierten Reverse-Transkriptase-PCR-Sequenzierungstest getestet, um ihren HPV 16-, HPV 18- und HPV 45-Status zu klären. Die klinische Übereinstimmung (positiv und negativ) des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay zum Nachweis von Hochrisiko-HPV 16, 18 und 45 wurde ermittelt. Die Ergebnisse sind unter Tabelle 20 zu finden.

**Tabelle 20:** Klinische Übereinstimmung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Tigris DTS System zum Nachweis von Hochrisiko-HPV 16, 18 und 45 in CSCT-Proben

		Referenzverfahren				Gesamt
		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 Genotype Assay	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
	<b>Gesamt</b>	<b>126</b>	<b>44</b>	<b>9</b>	<b>199</b>	<b>378</b>

pos = Positiv, neg = Negativ

Positive Übereinstimmung: 98,3% (176/179) (95% VI: 95,2, 99,4)

Negative Übereinstimmung: 99,0% (197/199) (95% VI: 96,4, 99,7)

### Klinische Leistungsfähigkeit des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit Zervixprobenentnahme und Transportproben

Die Leistung des Aptima HP 16 18/45-Genotype Assay wurde anhand von CSCT-Proben von Patientinnen bewertet, die aufgrund eines abnormalen Pap-Ergebnisses zu einer Nachuntersuchung überwiesen wurden. Die Proben wurden zunächst mit dem Aptima HPV-Assay getestet (n=651). Proben mit einem positiven Ergebnis im Aptima HPV-Test (n=414) wurden anschließend mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay sowohl auf dem Tigris DTS System als auch auf dem Panther System getestet.

Die klinische Übereinstimmung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay für den Nachweis von Hochrisiko-HPV 16, 18 und 45 für das Panther System wurde auf der Grundlage der Ergebnisse des Tigris DTS Systems als Referenzmethode ermittelt. Es wurden positive und negative prozentuale Übereinstimmungen und die zugehörigen 95%-Score-Vertrauensintervalle berechnet. Die Ergebnisse sind unter Tabelle 21 zu finden.

**Tabelle 21:** Klinische Übereinstimmung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System zum Nachweis von Hochrisiko-HPV 16, 18 und 45 in CSCT-Proben

		Ergebnisse im Tigris DTS System				Gesamt
		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	
Ergebnisse im 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
	<b>Gesamt</b>	<b>195</b>	<b>35</b>	<b>8</b>	<b>176</b>	<b>414</b>

pos = Positiv, neg = Negativ

Positive Übereinstimmung: 98,7% (235/238) (95% VI: 96,4, 99,6)

Negative Übereinstimmung: 98,3% (173/176) (95% VI: 95,1, 99,4)

## Vergleich der Ergebnisse im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System für klinische ThinPrep-Proben vor und nach der zytologischen Untersuchung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Übereinstimmung der Ergebnisse im Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System bei Zervixproben zu bewerten, die vor (Prä-Zytologie) oder nach (Post-Zytologie) der zytologischen Aufbereitung auf dem ThinPrep 5000 Prozessor untersucht wurden.

Die Proben stammten von Frauen, denen im Rahmen der Standardvorsorgeuntersuchung auf Zervixkarzinome Zervixproben entnommen und in ThinPrep Pap-Testfläschchen eingetaucht worden waren.

Für jede Probandin wurden zwei 1-ml-Aliquote der im ThinPrep Pap-Testfläschchen aufbewahrten Zervixprobe manuell in ein Aptima-Probentransferröhrchen übertragen (Prä-Zytologieprobe A und Probe B). Nach der Aufbereitung mit dem ThinPrep 5000 wurde ein 1 ml der verbleibenden ThinPrep-Probe in ein Aptima-Probentransferröhrchen (Post-Zytologieprobe C) übertragen.

Insgesamt 214 Proben mit positiven Ergebnissen im Aptima HPV-Assay wurden mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ausgewertet. Die mit dem Test bestimmte Häufigkeit von HPV 16 und/oder HPV 18/45 ist in Tabelle 22 für die Gesamtpopulation, in Tabelle 23 für die NILM-Population ( $\geq 30$  Jahre) und in Tabelle 24 für die ASC-US-Population ( $\geq 21$  Jahre) angegeben. Nur Proben mit positiven Ergebnissen im Aptima HPV-Assay für Probe A oder Probe B und positiven Ergebnissen für Probe C wurden in die Analyse einbezogen.

**Tabelle 22:** Gesamtpopulation<sup>1</sup>: Häufigkeit der mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nachgewiesenen HPV 16 und/oder 18/45-Genotypen in Prä- und Post-Zytologieproben

		Prä-Zytologie-Proben A und B			
		HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Pos. auf andere HR-HPV <sup>3</sup> , HPV-16/18/45-neg	Unbestimmt <sup>4</sup>
Post-Zytologie- Probe C <sup>2</sup>	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 und HPV-18/45-pos	0	0	0	1
	Pos. auf andere HR-HPV <sup>3</sup> , HPV-16/18/45-neg	0	0	175	3

HR = Hochrisiko; Neg. = negativ, Pos. = positiv.

<sup>1</sup> Die Gesamtpopulation umfasst > ASC-US, NILM, ASC-US.

<sup>2</sup> Für alle Proben liegt ein vollständiger Satz von Ergebnissen für eine Probe mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay vor.

<sup>3</sup> Für die HPV-Genotypen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und/oder 68.

<sup>4</sup> Umfasst Proben, bei denen mindestens eine Prä-Zytologieprobe (entweder A oder B) HPV 16 und/oder HPV 18/45 negativ ist.

**Tabelle 23:** NILM-Population in der Altersgruppe  $\geq 30$  Jahre: Häufigkeit der mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nachgewiesenen HPV 16 und/oder 18/45-Genotypen in Prä- und Post-Zytologieproben

		Prä-Zytologie-Proben A und B			
		HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Pos. auf andere HR-HPV <sup>2</sup> , HPV-16/18/45-neg	Unbestimmt <sup>3</sup>
Post-Zytologie- Probe C <sup>1</sup>	HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	5	0	0	2
	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	0	1	0	1
	Pos. auf andere HR-HPV <sup>2</sup> , HPV-16/18/45-neg	0	0	71	2

HR = Hochrisiko; Neg. = negativ, Pos. = positiv.

<sup>1</sup> Für alle Proben liegt ein vollständiger Satz von Ergebnissen für eine Probe mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay vor.

<sup>2</sup> Für die HPV-Genotypen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und/oder 68.

<sup>3</sup> Umfasst Proben, bei denen mindestens eine Prä-Zytologieprobe (entweder A oder B) HPV 16 und/oder HPV 18/45 negativ ist.

**Tabelle 24:** ASC-US-Population in der Altersgruppe  $\geq 21$  Jahre: Häufigkeit der mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay nachgewiesenen HPV 16 und/oder 18/45-Genotypen in Prä- und Post-Zytologieproben

		Prä-Zytologie-Proben A und B			
		HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	Pos. auf andere HR-HPV <sup>2</sup> , HPV-16/18/45-neg	Unbestimmt <sup>3</sup>
Post-Zytologie- Probe C <sup>1</sup>	HPV-16-pos, HPV-18/45-neg	3	0	0	0
	HPV-16-neg, HPV-18/45-pos	0	3	1	1
	Pos. auf andere HR-HPV <sup>2</sup> , HPV-16/18/45-neg	0	0	48	0

HR = Hochrisiko; Neg. = negativ, Pos. = positiv.

<sup>1</sup> Für alle Proben liegt ein vollständiger Satz von Ergebnissen für eine Probe mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay vor.

<sup>2</sup> Für die HPV-Genotypen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und/oder 68.

<sup>3</sup> Umfasst Proben, bei denen mindestens eine Prä-Zytologieprobe (entweder A oder B) HPV 16 und/oder HPV 18/45 negativ ist.

## Analytische Sensitivität

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) am klinischen Grenzwert ist eine Konzentration, die in 95% der Fälle positiv (d. h. über dem klinischen Grenzwert) ist. Die LoD des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde anhand von Tests an einzelnen oder gepoolten negativen klinischen ThinPrep Flüssigzytologieproben, die mit In-vitro-HPV-Transkripten oder HPV-infizierten Kulturzellen (SiHa, HeLa und MS751; ATCC, Manassas, Virginia [USA]) bei verschiedenen Konzentrationen versetzt waren, näherungsweise ermittelt. Für Panels mit *in-vitro*-Transkripten wurden für jede Kopienkonzentration 60 Replikate mit je zwei Reagenzienchargen getestet, sodass sich insgesamt 120 Replikate ergaben. Für Zelllinienpanels wurden für jede Kopienkonzentration 30 Replikate mit je zwei Reagenzienchargen getestet, sodass sich insgesamt 60 Replikate ergaben. Die Tests wurden über einen Zeitraum von acht Tagen durchgeführt, wobei jeden Tag mindestens drei Durchläufe stattfanden und pro Genotyp in jedem Durchlauf fünf Replikate getestet wurden. Die 95%-Nachweisgrenze (Tabelle 25) wurde anhand einer Probit-Regressionsanalyse der Positivitätsergebnisse für jedes Verdünnungspanel berechnet.

**Tabelle 25:** Nachweisgrenze am klinischen Grenzwert des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Target	Nachweisgrenze* (95 % KI)
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)

\*Kopien pro Reaktion für *In-vitro*-Transkripte und Zellen pro Reaktion für Zelllinien

## Assay-Präzision

Die Präzision des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde in zwei Studien anhand des gleichen, aus 24 Proben bestehenden Panels bewertet. Studie 1 wurde an 3 externen Testzentren durchgeführt und diente dazu, die Reproduzierbarkeit des Assay zu ermitteln. Studie 2 wurde intern durchgeführt und diente dazu, die Präzision innerhalb des Labors zu ermitteln. Das Panel bestand aus 17 für HPV 16 und/oder 18/45 positiven Proben mit Konzentrationen an oder über der Nachweisgrenze des Assay (erwartete Positivität:  $\geq 95\%$ ), 3 für HPV 16 und/oder 18/45 positiven Proben mit Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze des Assay (erwartete Positivität:  $> 0\%$  bis  $< 25\%$ ), sowie 4 für HPV negative Proben. Für HPV 16 und/oder 18/45 positive Panelproben wurden durch Zusatz von *in vitro*-Transkripten oder HPV-infizierten Kulturzellen (SiHa, HeLa und MS751; ATCC, Manassas, Virginia [USA]) zu gepoolten ThinPrep Flüssigzytologieproben oder durch Verdünnung von klinischen Patientenproben mit HPV 16, 18 und/oder 45 in gepoolten ThinPrep flüssigen Zytologie-Restproben mit STM präpariert. HPV-negative Panelproben wurden mit gepoolten ThinPrep Flüssigzytologieproben oder mit STM verdünnter PreservCyt-Lösung präpariert.

In Studie 1 führten jeweils 2 Anwender an den 3 Testzentren (1 Gerät pro Zentrum) im Verlauf von 3 Tagen pro Tag 2 Arbeitslisten mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay durch. Die Tests wurden mit zwei Reagenzienchargen durchgeführt. In jeder Arbeitsliste waren für jede Probe im Reproduzierbarkeitspanel 3 Replikate enthalten. Für jede Panelprobe wurden 108 einzelne Probenröhrchen getestet (3 Zentren x 1 Gerät x 2 Anwender x 2 Chargen x 3 Tage x 3 Replikate). In Studie 2 wurden die Tests intern im Verlauf von 13 Tagen durchgeführt, und zwar mit insgesamt 162 getesteten Reaktionen für jede Panelprobe (1 Zentrum x 3 Geräte x 3 Anwender x 3 Chargen x 2 Arbeitslisten x 3 Replikate).

Die Panelproben werden in Tabelle 26a und Tabelle 26b beschrieben, ebenso eine Zusammenfassung zur Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für HPV 16 bzw. HPV 18/45. Tabelle 27 zeigt die S/CO-Werte der HPV-16- und HPV-18/45-Analyten am 2., 5., 50. und 97,5. Perzentil der S/CO-Verteilung. Die S/CO-Variabilität des HPV-16-Analyten ist in Tabelle 28 für Studie 1 und in Tabelle 29 für Studie 2 für die Panelproben mit einem erwarteten positiven HPV 16-Ergebnis dargestellt. Die S/CO-Variabilität des HPV 18/45-Analyten ist in Tabelle 30 für Studie 1 und in Tabelle 31 für Studie 2 für die Panelproben mit einem erwarteten positiven HPV 18/45-Ergebnis dargestellt.

**Tabelle 26a:** Aptima Präzisionsstudie 1 und 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Panelbeschreibung und prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für HPV 16

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/Reaktion)	HPV 16 Erwartetes Ergebnis	Prozentuale Übereinstimmung (95% VI)	
		Studie 1 (3 Testzentren)	Studie 2 (1 Testzentrum)
HPV 16 IVT (240 Kopien) Hoch positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 Kopien) Hoch positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 Kopien) Hoch positiv	Negativ	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 klinische Probe 1 Hoch positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinische Probe 1 Hoch positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-Zellen (4 Zellen) – Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) – Schwach positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) – Hoch positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)



Tabelle 26a: Aptima Präzisionsstudie 1 und 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Panelbeschreibung und prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für HPV 16 (Fortsetzung)

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/Reaktion)	HPV 16 Erwartetes Ergebnis	Prozentuale Übereinstimmung (95% VI)	
		Studie 1 (3 Testzentren)	Studie 2 (1 Testzentrum)
HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-Zellen (0,2 Zellen) Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 Kopien) Schwach positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 Kopien) Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 Kopien) Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinische Probe 2 Schwach positiv	Positiv	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 klinische Probe 3 Schwach positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 klinische Probe 2 Schwach positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinische Probe 3 Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	Negativ	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-Zellen (0,006 Zellen) Hoch negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negative klinische Probe 1	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negative klinische Probe 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)

VI = Score-Vertrauensintervall

**Hinweis:** Die prozentuale Übereinstimmung wurde eventuell durch Variationen bei der Beimischung, Verdünnung und/oder Aliquotierung beeinträchtigt.

Tabelle 26b: Aptima Präzisionsstudie 1 und 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Panelbeschreibung und prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für HPV 18/45

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/Reaktion)	Erwartetes Ergebnis für HPV 18/45	Prozentuale Übereinstimmung (95% VI)	
		Studie 1 (3 Testzentren)	Studie 2 (1 Testzentrum)
HPV 16 IVT (240 Kopien) Hoch positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 Kopien) Hoch positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 Kopien) Hoch positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinische Probe 1 Hoch positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinische Probe 1 Hoch positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)

Tabelle 26b: Aptima Präzisionsstudie 1 und 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Panelbeschreibung und prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für HPV 18/45 (Fortsetzung)

SiHa-Zellen (4 Zellen) – Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) – Schwach positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) – Hoch positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/Reaktion)	Prozentuale Übereinstimmung (95% VI)		
	Erwartetes Ergebnis für HPV 18/45	Studie 1 (3 Testzentren)	Studie 2 (1 Testzentrum)
HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-Zellen (0,2 Zellen) Schwach positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 Kopien) Schwach positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 Kopien) Schwach positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 Kopien) Schwach positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 klinische Probe 2 Schwach positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinische Probe 3 Schwach positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinische Probe 2 Schwach positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 klinische Probe 3 Schwach positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	Negativ	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-Zellen (0,006 Zellen) Hoch negativ	Negativ	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negative klinische Probe 1	Negativ	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negative klinische Probe 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)

VI = Score-Vertrauensintervall

**Hinweis:** Die prozentuale Übereinstimmung wurde eventuell durch Variationen bei der Beimischung, Verdünnung und/oder Aliquotierung beeinträchtigt.

**Tabelle 27:** Präzisionsstudie 1 und 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Perzentilverteilung von HPV 16 und S/CO-Werte der HPV 18/45-Analysten

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/Reaktion)	HPV-16-Analyt S/CO-Perzentil						HPV-18/45-Analyt S/CO-Perzentil					
	Studie 1 (3 Testzentren)			Studie 2 (1 Testzentrum)			Studie 1 (3 Testzentren)			Studie 2 (1 Testzentrum)		
	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.
HPV 16 IVT (240 Kopien) Hoch positiv	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 Kopien) Hoch positiv	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 Kopien) Hoch positiv	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
HPV 16 klinische Probe 1 Hoch positiv	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinische Probe 1 Hoch positiv	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-Zellen (4 Zellen) – Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) – Schwach positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) – Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) – Hoch positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,2 Zellen) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
HPV 16 klinische Probe 2 Schwach positiv	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 16 klinische Probe 3 Schwach positiv	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinische Probe 2 Schwach positiv	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
HPV 18/45 klinische Probe 3 Schwach positiv	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-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	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-Zellen (0,001 Zellen) Hoch negativ	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-Zellen (0,006 Zellen) Hoch negativ	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-negative klinische Probe 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-negative klinische Probe 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

**Tabelle 28:** Präzisionsstudie 1 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: HPV 16 Analyten-Signalvariabilität für Panelproben mit einem erwarteten positiven Ergebnis für HPV 16

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/ Reaktion)	N	Mittl. S/CO	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Chargen		Zwischen Arbeitslisten		Innerhalb von Arbeitslisten		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
HPV 16 IVT (240 Kopien) Hoch positiv	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
HPV 16 klinische Probe 1 Hoch positiv	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-Zellen (4 Zellen) Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) Hoch positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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
HPV 16 klinische Probe 2 Schwach positiv	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
HPV 16 klinische Probe 3 Schwach positiv	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

KV = Variationskoeffizient; SD = Standardabweichung

\*Bei zwei Proben waren die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ungültig und wurden nicht in die Analysen einbezogen.

Hinweis: Die Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise zahlenmäßig negativ sein. Dies kann auftreten, wenn die Variabilität aufgrund solcher Faktoren sehr gering ist. In diesen Fällen gelten: SD und VK gleich null.

**Tabelle 29:** Präzisionsstudie 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: HPV 16 Analyten-Signalvariabilität für Panelproben mit einem erwarteten positiven Ergebnis für HPV 16

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/ Reaktion)	N	Mittl. S/CO	Zwischen Geräten		Zwischen Anwendern		Zwischen Chargen		Zwischen Arbeitslisten		Innerhalb von Arbeitslisten		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
HPV 16 IVT (240 Kopien) Hoch positiv	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
HPV 16 klinische Probe 1 Hoch positiv	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-Zellen (4 Zellen) Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) Hoch positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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
HPV 16 klinische Probe 2 Schwach positiv	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
HPV 16 klinische Probe 3 Schwach positiv	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

KV = Variationskoeffizient; SD = Standardabweichung

**Hinweis:** Die Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise zahlenmäßig negativ sein. Dies kann auftreten, wenn die Variabilität aufgrund solcher Faktoren sehr gering ist. In diesen Fällen gelten: SD und VK gleich null.

**Tabelle 30:** Präzisionsstudie 1 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: HPV 18/45 Analyten-Signalvariabilität für Panelproben mit einem erwarteten positiven Ergebnis für HPV 18/45

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/ Reaktion)	N	Mittl. S/CO	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Chargen		Zwischen Arbeitslisten		Innerhalb von Arbeitslisten		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
HPV 18 IVT (260 Kopien) Hoch positiv	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 Kopien) Hoch positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 1 Hoch positiv	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-Zellen (4 Zellen) Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) Hoch positiv	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-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,2 Zellen) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 2 Schwach positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 3 Schwach positiv	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

KV = Variationskoeffizient; SD = Standardabweichung

\*Bei zwei Proben waren die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ungültig und wurden nicht in die Analysen einbezogen.

**Hinweis:** Die Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise zahlenmäßig negativ sein. Dies kann auftreten, wenn die Variabilität aufgrund solcher Faktoren sehr gering ist. In diesen Fällen gelten: SD und VK gleich null.

**Tabelle 31:** Präzisionsstudie 2 zum Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: HPV 18/45 Analyten-Signalvariabilität für Panelproben mit einem erwarteten positiven Ergebnis für HPV 18/45

Panelbezeichnung (Kopien oder Zellen/ Reaktion)	N	Mittl. S/CO	Zwischen Geräten		Zwischen Anwendern		Zwischen Chargen		Zwischen Arbeitslisten		Innerhalb von Arbeitslisten		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
HPV 18 IVT (260 Kopien) Hoch positiv	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 Kopien) Hoch positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 1 Hoch positiv	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-Zellen (4 Zellen) Hoch positiv und HeLa-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,4 Zellen) Schwach positiv und HeLa-Zellen (7 Zellen) Hoch positiv	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-Zellen (0,7 Zellen) Schwach positiv	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-Zellen (0,2 Zellen) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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 Kopien) Schwach positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 2 Schwach positiv	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
HPV 18/45 klinische Probe 3 Schwach positiv	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

KV = Variationskoeffizient; SD = Standardabweichung

\*Bei zwei Proben waren die Ergebnisse des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ungültig und wurden nicht in die Analysen einbezogen.

**Hinweis:** Die Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise zahlenmäßig negativ sein. Dies kann auftreten, wenn die Variabilität aufgrund solcher Faktoren sehr gering ist. In diesen Fällen gelten: SD und VK gleich null.

## Kreuzreaktivität

**Hinweis:** Die Tests mit potenziell kreuzreaktiven Organismen für den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurden mit dem Tigris DTS System durchgeführt. Der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde erstmals 2012 auf dem Tigris DTS System eingeführt. Im Jahr 2013 wurden die Indikationen für die Verwendung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System erweitert. Das Panther System ist eine kleinere Geräteplattform als Alternative zum Tigris DTS System. Beide Systeme sind für die vollständige Automatisierung von amplifizierten Nukleinsäuretests für diagnostische Tests vorgesehen. Ausgewählte, auf dem Tigris DTS System durchgeführte Assay-Leistungstests wurden zur Unterstützung der Assay-Leistung auf dem Panther System genutzt.

Die analytische Spezifität des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde mit Pools von ThinPrep-Flüssigzytologieproben bewertet, die im Verhältnis 1:2,9 in STM verdünnt (vergleichbar mit Proben, die in ein Aptima-Probentransferröhrchen übertragen wurden) und mit kultivierten Bakterien, Hefen oder Pilzen, kultivierten Viren oder nicht zielgerichteten HPV-*in-vitro*-Transkripten versetzt wurden. Die Organismen und Testkonzentrationen, für die keine Kreuzreaktivität festgestellt wurde, sind unter Tabelle 32 aufgeführt. Die Untersuchungskriterien für die Bewertung der Auswirkungen des Vorhandenseins von Mikroorganismen auf die Spezifität des Assay basierten auf der Positivität.

**Tabelle 32:** Panel für analytische Spezifität: Organismen und Konzentrationen ohne Kreuzreaktivität

Organismus	Test-Konzentration ohne Kreuzreaktivität	Organismus	Test-Konzentration ohne Kreuzreaktivität
<b>Bakterien:</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 <sup>5</sup> IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL		
<b>Non-Target-Hochrisiko-HPV-Genotypen*</b>			
HPV 31	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 56	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 33	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 58	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 35	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 59	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 39	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 66	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml



Tabelle 32: Panel für analytische Spezifität: Organismen und Konzentrationen ohne Kreuzreaktivität (*Fortsetzung*)

Organismus	Test-Konzentration ohne Kreuzreaktivität	Organismus	Test-Konzentration ohne Kreuzreaktivität
HPV 51	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 68	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 52	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml		
<b>Hefe/Protozoen</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>6</sup> KBE/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 <sup>5</sup> Zellen/ml
<b>Viren</b>			
Adenovirus	5.25x10 <sup>7</sup> PFU/ml	HIV-1	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
Cytomegalievirus	1,58x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	Herpes-Simplex-Virus 1	3,39x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
Epstein-Barr-Virus	1,59x10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /ml	Herpes-Simplex-Virus 2	2,29x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<b>Andere Non-Target-Hochrisiko-HPV-Genotypen*</b>			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 67	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 26	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 70	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 82	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> Kopien/ml		

CFU = Colony Forming Units (Kolonie bildende Einheiten), PFU = Plaque Forming Units, (Plaque bildende Einheiten), TD<sub>50</sub> = Transformationsdosis 50, TCID<sub>50</sub> = Tissue Culture Infective Dose 50 (Gewebekultur-Infektionsdosis 50)

\**In-vitro*-Transkript getestet.

\*\*Obwohl für *Trichomonas vaginalis* N. zutr. keine Kreuzreaktivität festgestellt wurde, wurden Interferenzen beobachtet (siehe unten).

Die analytische Sensitivität des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay bei Anwesenheit von Mikroorganismen wurde mit demselben Panel bewertet, das unter Tabelle 32 beschrieben ist und das auch mit einer niedrigen Konzentration von HPV-infizierten SiHa-Zellen (1,6 Zellen pro Reaktion) und HPV-infizierten HeLa-Zellen (0,3 Zellen/Reaktion) versetzt wurde. Die Untersuchungskriterien für die Bewertung der Auswirkungen des Vorhandenseins von Mikroorganismen auf die Sensitivität des Assay basierten auf der Positivität. Das Vorhandensein der Mikroorganismen beeinträchtigte den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay mit Ausnahme von *Trichomonas vaginalis*(TV) nicht. Interferenzen mit TV wurden bei Konzentrationen von mehr als 3 x 10<sup>4</sup> Zellen/ml beobachtet.

## Interferenz

**Hinweis:** Die Tests mit potenziell interferierenden Substanzen für den Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurden mit dem Tigris DTS System durchgeführt. Der Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wurde erstmals 2012 auf dem Tigris DTS System eingeführt. Im Jahr 2013 wurden die Indikationen für die Verwendung des Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay auf dem Panther System erweitert. Das Panther System ist eine kleinere Geräteplattform als Alternative zum Tigris DTS System. Beide Systeme sind für die vollständige Automatisierung von amplifizierten Nukleinsäuretests für diagnostische Tests vorgesehen. Ausgewählte, auf dem Tigris DTS System durchgeführte Assay-Leistungstests wurden zur Unterstützung der Assay-Leistung auf dem Panther System genutzt.

Die unter Tabelle 33 beschriebenen Substanzen wurden einzeln in gepoolte ThinPrep Flüssigzytologieproben, die 1:2,9 in STM verdünnt wurden, in den in der Tabelle angegebenen Konzentrationen aufgestockt. Alle Substanzen wurden mit dem Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay in Gegenwart und Abwesenheit von HPV-infizierten kultivierten Zellen (SiHa, 1,6 Zellen/Reaktion und HeLa, 0,3 Zellen/Reaktion) getestet. Die Substanzen können bei folgenden Produkten zu Interferenzen führen, wenn sie über den angegebenen Konzentrationen vorhanden sind: vaginale Gleitmittel (mit Polyquaternium 15) bei 1% Gew./Vol., Fungizidsalbe (mit Tioconazol) bei 0,03% Gew./Vol., Schleim bei 0,3% Gew./Vol., intravaginale Hormone (mit Progesteron) bei 1% Gew. Zellen/ V.

**Tabelle 33:** Auf mögliche Interferenz mit dem APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay getestete Substanzen

Produktkategorie	Marke bzw. Typ des Produktes	Höchste getestete Konzentration, die keine interferierende Wirkung auf den Test hatte*
Vaginales Gleitmittel	KY Natural Feeling Liquid	10% V/V
	up & up (Target-Marke) Intimgleitmittel	
	Astroglide**	1% W/V
Spermizid/Verhütungsgel	Vaginaler Empfängnisverhütungsschaum (Vaginal Contraceptive Foam, VCF)	10% W/V
	Optionen Conceptrol Verhütungsgel	
Fungizid-Creme	up & up (Target-Marke) Miconazol 3	10% W/V
	Monistat 3 Kombinationspackung	
	up & up (Target-Marke) Tioconazol 1	0,03% W/V
Intimspülung	Summer's Eve Douche (Intimspülung)	10% V/V
	up & up (Target-Marke) Intimspülung	
Spray für Frauen	Summer's Eve Feminine Deodorantspray	10% W/V
	FDS Deodorantspray für Frauen	
Mucus	Porkiner Mukus	0,3% W/V
Intravaginale Hormone	Estrace Vaginalcreme (Östrogen)	10% W/V
	Crinone-Creme (Progesteron)	1% W/V
Vollblut***	Vollblut	5% V/V
Leukozyten	Leukozyten	1x10 <sup>7</sup> Zellen/ml
Eisessig-Waschlösung <sup>^</sup>	Eisessig+ CytoLyt-Lösung	2,6% V/V

\*Konzentration in der Testprobe; ThinPrep Flüssigzytologieprobe 1:2,9 in STM verdünnt (vergleichbar mit der in ein Aptima-Probentransferröhrchen übertragenen Probe)

\*\*Polyquaternium-15 enthaltende Intimgleitmittel.

\*\*\*Vollblut beeinträchtigt den Test, wenn es in einer Testkonzentration von 10% v/v vorliegt

<sup>^</sup>Eisessig-Waschlösung, hergestellt durch Mischen von 1 Teil Eisessig und 9 Teilen Cytolyt-Lösung, wie in der Bedienungsanleitung des ThinPrep Systems angegeben.

## Literatur

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](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Zugriff Donnerstag, 22. März 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.

## Kontaktdaten und Änderungsprotokoll



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



Adresse des australischen Sponsors:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Die länderspezifische E-Mail-Adresse und Telefonnummer für den technischen Kundendienst und Kundenservice finden Sie auf [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Dieses Produkt ist nur zur Verwendung im Bereich der *In-vitro*-Diagnostik beim Menschen bestimmt.

Schwerwiegende Vorfälle, die im Zusammenhang mit dem Gerät in der Europäischen Union auftreten, müssen dem Hersteller und der Aufsichtsbehörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient ansässig ist, gemeldet werden.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep und Tigris sind Marken und/oder eingetragene Marken von Hologic, Inc. und/oder verbundenen Unternehmen in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

SUREPATH und PREPSTAIN sind Marken von TriPath Imaging, Inc.

Alle anderen Marken, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erwähnt werden, gehören dem jeweiligen Eigentümer.

Dieses Produkt kann unter einem oder mehreren US-Patent(en) geschützt sein, die unter [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents) zu finden sind.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.  
AW-22203-801 Rev. 001  
2022-09

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-22203 Rev. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gebrauchsanweisung zu Aptima HPV-GT-Assay AW-22203 Rev. 001 basierend auf AW-11504 Rev. 010 zur Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für IVDR erstellt.</li> <li>• Gefahreninformationen für EU aktualisiert</li> <li>• Aktualisierte allgemeine Informationen in den Abschnitten „Verwendungszweck“, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, „Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien“, „Qualitätskontrollverfahren“, „Probenentnahme und -lagerung“, „Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien“, „Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“ und „Leistung des Assay auf dem Panther System“.</li> <li>• Aktualisierung von Tabelle 18 und Tabelle 19 im Abschnitt „Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Klinische Leistung mit SurePrep Flüssigzytologieproben“.</li> <li>• Kontaktinformationen einschließlich der folgenden aktualisiert: Bevollmächtigter für die Europäische Gemeinschaft, CE-Kennzeichen, Details zum australischen Sponsor und Informationen zum technischen Kundendienst.</li> </ul>