

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

Οδηγίες χρήσης
Για *in vitro* διαγνωστική χρήση
Μόνο για εξαγωγή από τις Η.Π.Α.

Γενικές πληροφορίες	2
Προοριζόμενη Χρήση	2
Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης	2
Αρχές της διαδικασίας	3
Περίληψη για την ασφάλεια και την απόδοση	3
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	4
Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων	6
Συλλογή και αποθήκευση βιολογικών δειγμάτων	7
Panther System	9
Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται	9
Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά	11
Διαδικασία εξέτασης στο Panther System	12
Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία	14
Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας	16
Ερμηνεία της εξέτασης	18
Περιορισμοί	19
Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Panther System: Επιπολασμός του υψηλού κινδύνου HPV mRNA	20
Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System	21
Βιβλιογραφία	52
Στοιχεία επικοινωνίας και Ιστορικό αναθεωρήσεων	53

Γενικές πληροφορίες

Προοριζόμενη Χρήση

Το Aptima™ HPV 16 18/45 genotype assay είναι μια *in vitro* εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος για την ποιοτική ανίχνευση των E6/E7 ιικών αγγελιοφόρων RNA (mRNA) των γονοτύπων 16, 18 και 45 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) σε τραχηλικά βιολογικά δείγματα από γυναίκες με θετικά αποτελέσματα στον προσδιορισμό Aptima HPV. Ο προσδιορισμός γονοτύπου Aptima HPV 16 18/45 μπορεί να διακρίνει το στέλεχος HPV 16 από το HPV 18 ή/και το HPV 45 αλλά δεν κάνει διάκριση μεταξύ του HPV 18 και HPV 45.

Ο προσδιορισμός γονοτύπου Aptima HPV 16 18/45 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των παρακάτω τύπων παρασκευάσματος στο Σύστημα Panther: τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί σε φιαλίδια ThinPrep™ για τεστ Παπανικολάου που περιέχουν διάλυμα επεξεργασίας PreservCyt™ πριν από ή μετά την επεξεργασία με τεστ Παπανικολάου, τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί με το κιτ συλλογής και μεταφοράς Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit, ή τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί σε υγρό συντήρησης SurePath.

Ο προσδιορισμός γονοτύπου Aptima HPV 16 18/45 ενδείκνυται για προσυμπτωματικό έλεγχο ρουτίνας για καρκίνο του τραχήλου. Οι γυναίκες με θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα για τα HPV στελέχη 16, 18 ή 45 θα πρέπει να υφίστανται διαλογή/παρακολούθηση σύμφωνα με τις επαγγελματικές ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, την αξιολόγηση του προσυμπτωματικού ελέγχου από τον πάροχο υγείας, το ιατρικό ιστορικό και άλλους παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου για δυσπλασίες ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου που προσβάλλει τις γυναίκες παγκοσμίως. Ο HPV είναι ο αιτιολογικός παράγοντας που ευθύνεται για περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό άνω του 99%.^{1,2,3} Ο HPV είναι ένας συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενος DNA ιός που έχει περισσότερους από 100 γονότυπους.¹

Το ιικό γονιδίωμα του HPV είναι ένα δίκλωνο κυκλικό DNA με μήκος περίπου 7900 ζεύγη βάσεων. Το γονιδίωμα έχει οχτώ αλληλεπικαλυπτόμενα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης. Υπάρχουν έξι πρώιμα (E) γονίδια, δύο όψιμα (L) γονίδια και μία αμετάφραστη μακριά περιοχή ελέγχου. Τα γονίδια L1 και L2 κωδικοποιούν τις μείζονες και ελάσσονες καψιδιακές πρωτεΐνες. Τα πρώιμα γονίδια ρυθμίζουν την αντιγραφή του ιού HPV. Τα γονίδια E6 και E7 των γονοτύπων υψηλού κινδύνου του HPV είναι γνωστά ογκογονίδια. Οι πρωτεΐνες που εκφράζονται από το πολυσιστρονικό mRNA των E6/E7 μεταβάλλουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης p53 και της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στα σημεία ελέγχου και την αστάθεια του κυτταρικού γονιδιώματος.^{1,4}

Δεκατέσσερις γονότυποι του HPV θεωρούνται παθογόνοι ή υψηλού κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου του τραχήλου.⁵ Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τους γονότυπους 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 με την εξέλιξη της νόσου.^{2,6,7} Οι γυναίκες με εμμένουσα λοίμωξη από έναν από αυτούς τους γονότυπους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βαριάς δυσπλασίας του τραχήλου ή καρκινώματος του τραχήλου.^{5,8}

Μελέτες έδειξαν ότι οι διαφορετικοί γονότυποι υψηλού κινδύνου του HPV συνεπάγονται διαφορετικά επίπεδα κινδύνου ανάπτυξης βαριάς δυσπλασίας ή καρκινώματος του τραχήλου. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι γονότυποι 16, 18 και 45 του HPV σχετίζονται με το 80% περίπου του συνόλου των περιστατικών διηθητικού καρκίνου του τραχήλου.^{7,10} Αυτοί οι τρεις γονότυποι απαντώνται στο 75% του συνόλου των πλακωδών καρκινωμάτων, με τον γονότυπο 16 να αποτελεί την πλειονότητα (85%) αυτών των λοιμώξεων. Στα αδενοκαρκινώματα, οι γονότυποι 16, 18 και 45 του HPV απαντώνται στο 80-94% των περιστατικών, με τους γονότυπους 18 και 45 να αποτελούν σχεδόν το ήμισυ αυτών των λοιμώξεων.^{7,10} Η παρουσία του γονοτύπου 18 του HPV σε πρώιμο στάδιο του καρκίνου του τραχήλου έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με κακή πρόγνωση.¹¹ Οι γονότυποι 18 και 45 του HPV δεν αναφέρονται επαρκώς σε προκαρκινικές βλάβες, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μη εμφανών βλαβών στο τραχηλικό κανάλι, στις οποίες δεν είναι δυνατή η πρόσβαση κατά την κολποσκόπηση.¹² Στις γυναίκες με λοίμωξη από τους γονότυπους 16 και/ή 18 του HPV, ο αθροιστικός κίνδυνος εκδήλωσης νόσου του τραχήλου είναι 10 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης νόσου λόγω άλλων γονοτύπων υψηλού κινδύνου.^{13,14,15}

Αρχές της διαδικασίας

Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay περιλαμβάνει τρία κύρια βήματα, τα οποία πραγματοποιούνται σε ένα μόνο σωληνάριο: σύλληψη στόχου, ενίσχυση στόχου με τη μέθοδο ενίσχυσης μέσω μεταγραφής (TMA)¹⁶ και ανίχνευση των προϊόντων της ενίσχυσης (αμπλικόνιο) με τον προσδιορισμό προστασίας υβριδισμού (HPA).¹⁷ Ο προσδιορισμός ενσωματώνει έναν εσωτερικό μάρτυρα (IC) για την παρακολούθηση της σύλληψης, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης του νουκλεϊκού οξέος, καθώς και των σφαλμάτων του χειριστή ή του οργάνου.

Τα παρασκευάσματα συλλέγονται ή μεταφέρονται σε σωληνάριο που περιέχει μέσο μεταφοράς παρασκευάσματος (STM), το οποίο λύει τα κύτταρα, απελευθερώνει το mRNA και το προστατεύει από τη διάσπαση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Όταν εκτελείται το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, το mRNA-στόχος απομονώνεται από το παρασκεύασμα με χρήση ολιγομερών σύλληψης, τα οποία συνδέονται σε μαγνητικά μικροσωματίδια. Τα ολιγομερή σύλληψης περιέχουν αλληλουχίες που είναι συμπληρωματικές προς ειδικές περιοχές των μορίων-στόχων mRNA του HPV, καθώς και μια σειρά καταλοίπων δεοξυαδενοσίνης. Κατά το βήμα του υβριδισμού, οι ειδικές για την αλληλουχία περιοχές των ολιγομερών σύλληψης συνδέονται σε ειδικές περιοχές του μορίου-στόχου mRNA του HPV. Στη συνέχεια, η σύλληψη του συμπλόκου ολιγομερούς σύλληψης-στόχου συντελείται έξω από το διάλυμα, μειώνοντας τη θερμοκρασία της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου. Η μείωση της θερμοκρασίας επιτρέπει τον υβριδισμό μεταξύ της περιοχής δεοξυαδενοσίνης στο ολιγομερές σύλληψης και των μορίων πολυ-δεοξυθυμιδίνης που συνδέονται ομοιοπολικά στα μαγνητικά σωματίδια. Τα μικροσωματίδια, συμπεριλαμβανομένων των συλληφθέντων μορίων-στόχων mRNA του HPV που είναι συνδεδεμένα με αυτά, έλκονται στην πλευρά του σωληναρίου αντίδρασης με μαγνήτες και το υπερκείμενο υγρό αναρροφάται. Τα σωματίδια υποβάλλονται σε πλύση για την αφαίρεση των υπολειμμάτων της μήτρας του παρασκευάσματος που μπορεί να περιέχουν αναστολείς της ενίσχυσης.

Μετά την ολοκλήρωση της σύλληψης του στόχου, το mRNA του HPV ενισχύεται με χρήση TMA, η οποία είναι μια μέθοδος ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος με βάση τη μεταγραφή, κατά την οποία χρησιμοποιούνται δύο ένζυμα, η ανάστροφη μεταγραφάση MMLV και η πολυμεράση RNA T7. Η ανάστροφη μεταγραφάση χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός αντιγράφου DNA της αλληλουχίας του mRNA-στόχου, το οποίο περιέχει μια αλληλουχία υποκινητή για την πολυμεράση RNA T7. Η πολυμεράση RNA T7 παράγει πολλαπλά αντίγραφα του αμπλικονίου RNA από το εκμαγείο του αντιγράφου DNA.

Η ανίχνευση του αμπλικονίου επιτυγχάνεται μέσω HPA με χρήση ανιχνευτών μονόκλωνου νουκλεϊκού οξέος με επισημάνσεις χημειοφωταύγειας που είναι συμπληρωματικές προς το αμπλικόνιο. Οι επισημασμένοι ανιχνευτές νουκλεϊκού οξέος υβριδίζονται ειδικά με το αμπλικόνιο. Το αντιδραστήριο επιλογής διαφοροποιεί τους υβριδοποιημένους από τους μη υβριδοποιημένους ανιχνευτές αδρανοποιώντας την επισήμανση στους μη υβριδοποιημένους ανιχνευτές. Κατά τη διάρκεια του βήματος ανίχνευσης, το φως που εκπέμπεται από τα επισημασμένα υβρίδια RNA-DNA μετρείται ως σήματα φωτονίων, τα οποία ονομάζονται σχετικές μονάδες φωτός (RLU), με ένα φωτόμετρο. Η ερμηνεία των τελικών αποτελεσμάτων του προσδιορισμού γίνεται με βάση τον λόγο σήματος προς τιμή αποκλεισμού (S/CO) του αναλύτη.

Ο IC προστίθεται σε κάθε αντίδραση μέσω του αντιδραστήριου σύλληψης στόχου. Ο IC παρακολουθεί τα βήματα της σύλληψης στόχου, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης που πραγματοποιούνται κατά τον προσδιορισμό. Ο προσδιορισμός διπλής κινητικής (DKA) είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση των σημάτων του HPV και του σήματος του IC.¹⁸ Ο IC και το αμπλικόνιο HPV 16 ανιχνεύονται από ανιχνευτές με ταχεία κινητική εκπομπής φωτός (στιγμιαίο σήμα). Το σήμα του IC σε κάθε αντίδραση διακρίνεται από το σήμα του HPV 16 μέσω του μεγέθους της εκπομπής φωτός. Τα ειδικά για HPV 18 και 45 αμπλικόνια ανιχνεύονται με χρήση ανιχνευτών με σχετικά πιο αργή κινητική εκπομπής φωτός (παρατεταμένο σήμα).

Περίληψη για την ασφάλεια και την απόδοση

Η περίληψη για την ασφάλεια και την απόδοση (SSP) διατίθεται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (Eudamed), όπου συνδέεται με τα αναγνωριστικά προϊόντων (Βασικό UDI-DI). Για να εντοπίσετε το SSP για τον προσδιορισμό Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, ανατρέξτε στο βασικό αποκλειστικό αναγνωριστικό τεχνολογικού προϊόντος (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- A. Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- B. Για επαγγελματική χρήση.
- C. Για επιπλέον ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τα όργανα, ανατρέξτε στο *Εγχειρίδιο λειτουργίας του Panther/Panther Fusion System*.

Σχετικά με το εργαστήριο

- D. Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα αναλώσιμα εργαστηριακά υλικά.
- E. Τηρείτε τις συνήθειες εργαστηριακές προφυλάξεις. Μην καταναλώνετε τροφή και ποτά, και μην καπνίζετε στους χώρους εργασίας. Φοράτε αναλώσιμα γάντια χωρίς πούδρα, προστατευτικά γυαλιά και εργαστηριακή ρόμπα κατά τον χειρισμό των βιολογικών δειγμάτων και των κιτ αντιδραστηρίων. Πλένετε σχολαστικά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό των βιολογικών δειγμάτων και των κιτ αντιδραστηρίων.
- F. **Προειδοποίηση: Ερεθιστικό και διαβρωτικό:** Αποφεύγετε την επαφή του Auto Detect 2 με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής αυτού του υγρού με το δέρμα ή τα μάτια, πλύνετε την προσβεβλημένη περιοχή με νερό. Εάν αυτό το υγρό χυθεί, αραιώστε την ποσότητα που χύθηκε με νερό, προτού το σκουπίσετε για να στεγνώσει.
- G. Οι επιφάνειες εργασίας, οι πιπέτες και ο υπόλοιπος εξοπλισμός πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35 M έως 0,5 M) υποχλωριώδους νατρίου. Ανατρέξτε στο *Διαδικασία εξέτασης στο Panther System* για περισσότερες πληροφορίες.

Σχετικά με το βιολογικό δείγμα


- H. Διατηρείτε τις σωστές συνθήκες θερμοκρασίας κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση του παρασκευάσματος, για να διασφαλιστεί η ακεραιότητα του παρασκευάσματος. Η σταθερότητα του παρασκευάσματος δεν έχει αξιολογηθεί σε συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης διαφορετικές από τις συνιστώμενες.
- I. Οι ημερομηνίες λήξης που αναγράφονται στα κιτ συλλογής/μεταφοράς παρασκευάσματος και στα σωληνάρια αφορούν τον χώρο μεταφοράς και όχι τις εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται οι εξετάσεις. Τα παρασκευάσματα που συλλέγονται/μεταφέρονται οποιαδήποτε στιγμή πριν από αυτές τις ημερομηνίες λήξης είναι έγκυρα για τη διενέργεια εξέτασης υπό την προϋπόθεση ότι μεταφέρθηκαν και αποθηκεύτηκαν σύμφωνα με το κατάλληλο ένθετο συσκευασίας, ακόμη και αν οι συγκεκριμένες ημερομηνίες λήξης έχουν παρέλθει.
- J. Τα βιολογικά δείγματα μπορεί να είναι μολυσματικά. Τηρείτε τις γενικές προφυλάξεις κατά τη διενέργεια αυτής της δοκιμασίας. Θα πρέπει να έχουν θεσπιστεί κατάλληλες μέθοδοι χειρισμού και απόρριψης από τον διευθυντή του εργαστηρίου. Η διαδικασία αυτή πρέπει να εκτελείται μόνο από προσωπικό που είναι επαρκώς εκπαιδευμένο στον χειρισμό μολυσματικών υλικών.
- K. Αποφύγετε τη διασταυρούμενη μόλυνση κατά τη διάρκεια των σταδίων χειρισμού του βιολογικού δείγματος. Διασφαλίστε ότι οι περιέκτες των βιολογικών δειγμάτων δεν έρχονται σε επαφή μεταξύ τους και απορρίψτε τα χρησιμοποιηθέντα υλικά χωρίς να τα μεταφέρετε επάνω από ανοιχτούς περιέκτες. Αλλάξτε γάντια, εάν έρθουν σε επαφή με το βιολογικό δείγμα.
- L. Υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να διαρρεύσει υγρό από τα πώματα των σωληναρίων μετά τη διάτρησή τους. Ανατρέξτε στο *Διαδικασία εξέτασης στο Panther System* για περισσότερες πληροφορίες.
- M. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep και του κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima (CSCT) θα πρέπει να απορρίπτονται, εάν η συσκευή συλλογής έχει παραμείνει στο σωληνάριο δείγματος.

- N. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath θα πρέπει να απορρίπτονται, εάν δεν υπάρχει στο φιαλίδιο συσκευή συλλογής.

Σχετικά με τη δοκιμασία

- O. Τα αντιδραστήρια πρέπει να αποθηκεύονται στις καθορισμένες θερμοκρασίες. Η απόδοση του προσδιορισμού ενδέχεται να επηρεαστεί από τη χρήση αντιδραστηρίων που δεν έχουν αποθηκευτεί κατάλληλα.
- P. Αποφύγετε τη μόλυνση των αντιδραστηρίων από μικρόβια και ριβονουκλεάση.
- Q. Μη χρησιμοποιείτε το kit μετά την ημερομηνία λήξης.
- R. Μην εναλλάσσετε, αναμειγνύετε ή συνδυάζετε αντιδραστήρια προσδιορισμού ή βαθμονομητές από kit με διαφορετικούς αριθμούς παρτίδας.
- S. Τα υγρά προσδιορισμού Aptima και τα αντιδραστήρια Auto Detect δεν αποτελούν μέρος της κύριας παρτίδας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε παρτίδα.
- T. Η σχολαστική ανάμειξη των αντιδραστηρίων προσδιορισμού είναι απαραίτητη για την επίτευξη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας.
- U. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ρύγχη με υδρόφοβη τάπα.
- V. Ορισμένα αντιδραστήρια αυτού του kit φέρουν ετικέτα με σύμβολα κινδύνου και ασφάλειας.

Σημείωση: Οι πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου αντικατοπτρίζουν τις ταξινομήσεις των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας (ΔΔΑ) της ΕΕ. Για πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου ειδικά για την περιοχή σας, ανατρέξτε στο ειδικό για την περιοχή ΔΔΑ στη βιβλιοθήκη δελτίων δεδομένων ασφαλείας στη διεύθυνση www.hologic.com. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα σύμβολα, ανατρέξτε στο υπόμνημα συμβόλων στη διεύθυνση www.hologic.com/package-inserts.

Πληροφορίες επικινδυνότητας για την ΕΕ	
	<p>Αντιδραστήριο επιλογής ΒΟΡΙΚΟ ΟΞΥ 1–5%</p> <p>ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H315 – Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος</p>
—	<p>Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HEPES 5 – 10% EDTA 1–5% ΥΔΡΟΞΕΪΔΙΟ ΤΟΥ ΛΙΘΪΟΥ, ΎΝΥΔΡΟ 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 – Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 – Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο</p>
—	<p>Αντιδραστήριο ενίσχυσης HEPES 25 – 30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 – Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 – Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο</p>

—	<p>Ενζυμικό αντιδραστήριο <i>HEPES 1 – 5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 – Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 – Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο</p>
—	<p>Αντιδραστήριο-ανιχνευτής <i>ΛΑΟΥΡΥΛΟΘΕΙΙΚΟ ΑΛΑΣ ΛΙΘΙΟΥ 35 – 40%</i> <i>ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ ΟΞΥ 10 – 15%</i> <i>ΥΔΡΟΞΕΪΔΙΟ ΤΟΥ ΛΙΘΙΟΥ, ΕΝΥΔΡΟ 10 – 15%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 – Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 – Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο</p>

Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων

Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στα φιαλίδια. Για επιπλέον οδηγίες αποθήκευσης, βλ. παρακάτω.

- A. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C (σε ψυγείο) μόλις παραληφθούν:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV 16 18/45
 - Θετικοί βαθμονομητές HPV 16 18/45 και αρνητικοί βαθμονομητές HPV 16 18/45
- B. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C (θερμοκρασία δωματίου):
- Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV 16 18/45
 - Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο επιλογής HPV 16 18/45
- C. Μετά την ανασύσταση, τα ακόλουθα αντιδραστήρια είναι σταθερά για 30 ημέρες όταν αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45
- D. Το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR) είναι σταθερό για 30 ημέρες όταν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C. Να μην αποθηκεύεται στο ψυγείο.
- E. Απορρίπτετε τα μη χρησιμοποιημένα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια και τα αντιδραστήρια wTCR μετά από 30 ημέρες ή μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης της κύριας παρτίδας, όποιο επέλθει πρώτο.
- F. Τα αντιδραστήρια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay είναι σταθερά για συνολικό χρονικό διάστημα 72 ωρών, όταν αποθηκεύονται στο Panther System.

- G. Τα αντιδραστήρια-ανιχνευτές και τα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια-ανιχνευτές είναι φωτοευαίσθητα. Αποθηκεύετε τα αντιδραστήρια σε μέρος προστατευμένο από το φως.
- H. **Μην καταψύχετε τα αντιδραστήρια.**

Συλλογή και αποθήκευση βιολογικών δειγμάτων

A. Συλλογή και επεξεργασία παρασκευασμάτων

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

1. Συλλέξτε τα τραχηλικά παρασκευάσματα σε φιαλίδια ThinPrep Pap Test, τα οποία περιέχουν διάλυμα PreservCyt, με διατάξεις συλλογής τύπου στειλεού ή κυτταρολογικής βούρτσας/σπάτουλας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
2. Πριν ή μετά την επεξεργασία με το ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor with Autoloader ή ThinPrep Genesis Processor, μεταφέρετε 1 mL κυτταρολογικού δείγματος υγρής φάσης ThinPrep σε ένα σωληνάριο μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima, σύμφωνα με το ένθετο συσκευασίας του kit μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima.

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

1. Συλλέξτε ένα παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του SurePath Pap Test και/ή του PrepStain System.
2. Μεταφέρετε το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν στο ένθετο συσκευασίας του kit μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima.

Παρασκευάσματα kit συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

Συλλέξτε το παρασκεύασμα σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του kit CSCT.

B. Μεταφορά και αποθήκευση πριν από την εξέταση

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

1. Μεταφέρετε τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C.
2. Τα παρασκευάσματα θα πρέπει να μεταφέρονται σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima εντός 105 ημερών από τη συλλογή τους.
3. Πριν από τη μεταφορά, τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep θα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C και η διάρκεια αποθήκευσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ημέρες σε θερμοκρασίες άνω των 8 °C.
4. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που έχουν μεταφερθεί σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C για έως και 60 ημέρες.
5. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης, το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ή το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που έχει αραιωθεί στο σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία από -20 °C έως -70 °C για έως και 24 μήνες.

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

1. Μεταφέρετε τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C.
2. Τα παρασκευάσματα θα πρέπει να μεταφέρονται σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima εντός 7 ημερών από τη συλλογή τους.
3. Πριν από τη μεταφορά, τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath θα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C.

4. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath που έχουν μεταφερθεί σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C για έως και 7 ημέρες.
5. Τα μεταφερθέντα παρασκευάσματα SurePath πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία με το διάλυμα μεταφοράς Aptima πριν από την εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Τα επεξεργασμένα δείγματα μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C για έως και 17 ημέρες πριν από την εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Για περαιτέρω λεπτομέρειες, ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων.

Παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

1. Μεταφέρετε και αποθηκεύστε τα παρασκευάσματα σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C για έως και 60 ημέρες.
2. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης, τα παρασκευάσματα του κιτ μεταφοράς μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από -20 °C έως -70 °C για έως και 24 μήνες.

C. Αποθήκευση παρασκευασμάτων μετά την εξέταση

1. Τα βιολογικά δείγματα που έχουν υποβληθεί σε δοκιμασία πρέπει να αποθηκεύονται όρθια σε έναν δειγματοφορέα.
2. Τα σωληνάρια παρασκευάματος θα πρέπει να καλύπτονται με ένα νέο, καθαρό πλαστικό ή αλουμινένιο κάλυμμα.
3. Εάν απαιτηθεί κατάψυξη ή μεταφορά των παρασκευασμάτων που έχουν υποβληθεί σε προσδιορισμό, αφαιρέστε τα διατρήσιμα πώματα και τοποθετήστε νέα, μη διατρήσιμα πώματα στα σωληνάρια παρασκευάματος. Εάν απαιτηθεί μεταφορά των παρασκευασμάτων σε διαφορετικές εγκαταστάσεις για εξέταση, πρέπει να διατηρηθεί η καθορισμένη θερμοκρασία. Προτού αφαιρέσετε τα πώματα από τα σωληνάρια των παρασκευασμάτων, τα οποία έχουν ήδη υποβληθεί σε εξέταση και φέρουν εκ νέου πώματα, πρέπει να πραγματοποιηθεί φυγοκέντριση για 5 λεπτά σε 420 RCF (σχετική δύναμη φυγόκεντρου), ώστε να μεταφερθεί όλο το υγρό στον πυθμένα του σωληναρίου.

Σημείωση: Τα παρασκευάσματα πρέπει να μεταφέρονται σύμφωνα με τους ισχύοντες τοπικούς, εθνικούς και διεθνείς κανονισμούς μεταφοράς.

Panther System

Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 εξετάσεις (3 κουτιά) Αρ. κατ. 303236

Οι βαθμονομητές μπορούν να αγοραστούν ξεχωριστά. Βλ. παρακάτω τον αριθμό καταλόγου για κάθε επιμέρους κουτί.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο στο ψυγείο
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
A	Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικά νουκλεϊκά οξέα αποξηραμένα σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
E	Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45 <i>Ανάστροφη μεταγραφάση και πολυμεράση RNA αποξηραμένες σε ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει < 10% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
P	Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικοί ανιχνευτές DNA χημειοφωταύγειας (< 500 ng/φιαλίδιο) αποξηραμένοι σε ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο
IC	Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό μετάγραφο RNA σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο σε θερμοκρασία δωματίου
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 15°C έως 30°C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
AR	Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Υδατικό διάλυμα που περιέχει συντηρητικά.</i>	1 φιαλίδιο
ER	Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα και γλυκερίνη.</i>	1 φιαλίδιο
PR	Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει <5% απορρυπαντική ουσία.</i>	1 φιαλίδιο
S	Αντιδραστήριο επιλογής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα βορικού οξέος 600 mM που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
TCR	Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει ολιγομερή στερεάς φάσης και σύλληψης (< 0,5 mg/mL).</i>	1 φιαλίδιο
	Κολάρα ανασύστασης	3
	Φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας	1 φύλλο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί βαθμονομητών (Αρ. κατ. 303235)
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
PCAL1	Θετικός βαθμονομητής 1 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 18 in vitro μετάγραφο σε 750 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
PCAL2	Θετικός βαθμονομητής 2 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 16 in vitro μετάγραφο σε 1000 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
NCAL	Αρνητικός βαθμονομητής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια

Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά

Σημείωση: Οι αριθμοί καταλόγου των υλικών που διατίθενται από την Hologic παρατίθενται στην παρακάτω λίστα, εκτός εάν καθορίζεται διαφορετικά.

	Αρ. κατ.
Panther System	303095
Κιτ εκτέλεσης Panther	303096
Κιτ υγρών δοκιμασίας Aptima (Διάλυμα πλύσης Aptima, ρυθμιστικό διάλυμα για το υγρό αδρανιοποίησης Aptima και αντιδραστήριο λαδιού Aptima)	303014
Κιτ Aptima Auto Detect	303013
Μονάδες πολλαπλών σωληναρίων (MTU)	104772-02
Κιτ σάκου αποβλήτων Panther	902731
Κάλυμμα κάδου αποβλήτων Panther	504405
Μίας χρήσης ρύγχη (tips), 1.000 µL, με φίλτρο, αγωγίμα και με ανίχνευση στάθμης υγρού. Δεν διατίθενται όλα τα προϊόντα σε όλες τις περιοχές. Επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπό μας για πληροφορίες σχετικά με την περιοχή σας	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Κιτ μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima	301154C
Κιτ μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima — εκτυπώσιμο	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit	302657
Διατρήσιμα πώματα Aptima	105668
Ανταλλακτικά μη διατρήσιμα πώματα	103036A
Εφεδρικά πώματα για 100 κιτ εξέτασης:	
<i>Διαλύματα ανασύστασης αντιδραστηρίου ενίσχυσης και αντιδραστηρίου-ανιχνευτή</i>	<i>CL0041</i>
<i>Διάλυμα ανασύστασης ενζυμικού αντιδραστηρίου</i>	<i>CL0041</i>
<i>TCR και αντιδραστήριο επιλογής</i>	<i>501604</i>
Λευκαντικό, διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 5% έως 8,25% (0,7 M έως 1,16 M)	—
Αναλώσιμα γάντια χωρίς πούδρα	—
Καλύμματα με πλαστική επένδυση για εργαστηριακούς πάγκους	—
Μαντηλάκια χωρίς χνούδι	—
Σύστημα πιπετών	—
Κιτ διαλύματος μεταφοράς Aptima (μόνο για βιολογικά δείγματα SurePath)	303658
Προαιρετικά υλικά	
	<u>Αρ. κατ.</u>
Ενισχυτικό λευκαντικού για καθαρισμό	302101

Διαδικασία εξέτασης στο Panther System

Σημείωση: Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους στο Panther System, ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο Λειτουργίας του Panther/Panther Fusion System.

A. Προετοιμασία της περιοχής εργασίας

Καθαρίστε τις επιφάνειες εργασίας πάνω στις οποίες θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια και τα δείγματα. Σκουπίστε τις επιφάνειες εργασίας με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35M έως 0,5M) υποχλωριώδους νατρίου. Αφήστε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να παραμείνει σε επαφή με τις επιφάνειες για τουλάχιστον 1 λεπτό και στη συνέχεια εκπλύνετε με νερό. Μην αφήσετε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να στεγνώσει. Καλύψτε την επιφάνεια του πάγκου, πάνω στην οποία θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια και τα δείγματα, με καθαρά, απορροφητικά καλύμματα με πλαστική επένδυση, για εργαστηριακούς πάγκους.

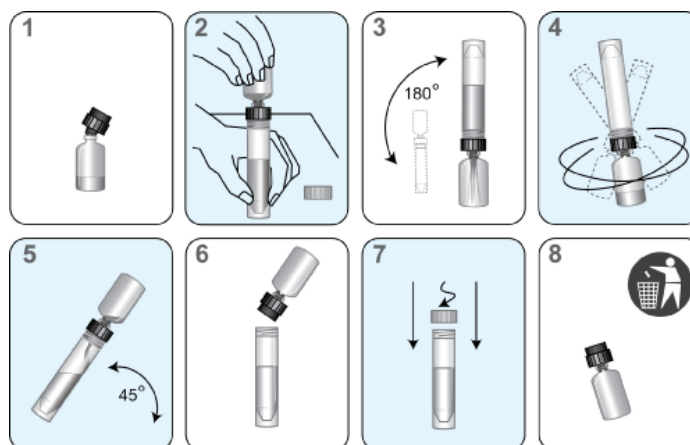
B. Παρασκευή αντιδραστηρίων από νέο κιτ

Σημείωση: Η ανασύσταση των αντιδραστηρίων θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη οποιασδήποτε εργασίας στο Panther System.

1. Για την ανασύσταση του αντιδραστηρίου ενίσχυσης, του αντιδραστηρίου ενζύμου και του αντιδραστηρίου-ανιχνευτή, συνδυάστε τις φιάλες του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου με το διάλυμα ανασύστασης. Εάν τα διαλύματα ανασύστασης αποθηκεύονται σε ψυγείο, αφήστε τα να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγος κάθε διάλυμα ανασύστασης με το αντίστοιχο λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο. Προτού τοποθετήσετε το κολάρο ανασύστασης, βεβαιωθείτε ότι τα χρώματα των ετικετών του διαλύματος ανασύστασης και του αντιδραστηρίου ταιριάζουν μεταξύ τους.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια.
 - c. Ανοίξτε το φιαλίδιο του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου και εισαγάγετε σταθερά το αιχμηρό άκρο του κολάρου ανασύστασης στο άνοιγμα του φιαλιδίου (Εικόνα 1, Βήμα 1).
 - d. Ανοίξτε το αντίστοιχο διάλυμα ανασύστασης και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - e. Κρατώντας τη φιάλη του διαλύματος επάνω στον πάγκο, εισαγάγετε σταθερά το άλλο άκρο του κολάρου ανασύστασης στη φιάλη (Εικόνα 1, Βήμα 2).
 - f. Αναποδογυρίστε αργά τις συναρμωσμένες φιάλες. Αφήστε το διάλυμα να ρεύσει από τη φιάλη στο γυάλινο φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 3).
 - g. Περιστρέψτε απαλά το διάλυμα στη φιάλη για να αναμειχθεί καλά. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την περιστροφή της φιάλης (Εικόνα 1, Βήμα 4).
 - h. Περιμένετε προκειμένου το λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο να εισρεύσει στο διάλυμα και, κατόπιν, αναποδογυρίστε ξανά τις συναρμωσμένες φιάλες με κλίση 45° για να ελαχιστοποιηθεί ο αφρός (Εικόνα 1, Βήμα 5). Αφήστε όλο το υγρό να εισρεύσει πίσω στην πλαστική φιάλη.
 - i. Αφαιρέστε το κολάρο ανασύστασης και το γυάλινο φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 6).
 - j. Τοποθετήστε ξανά το πώμα στην πλαστική φιάλη. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την ημερομηνία ανασύστασης (Εικόνα 1, Βήμα 7).
 - k. Απορρίψτε το κολάρο ανασύστασης και το φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 8).

Προειδοποίηση: Αποφεύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την ανασύσταση των αντιδραστηρίων. Ο αφρός επηρεάζει αρνητικά την ανίχνευση στάθμης στο Panther System.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά το αντιδραστήριο ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο, το αντιδραστήριο-ανιχνευτή και το αντιδραστήριο επιλογής αναστρέφοντάς τα απαλά, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.



Εικόνα 1. Διαδικασία ανασύστασης στο Panther System

2. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR):
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγη τις κατάλληλες φιάλες TCR και IC.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας των αντιδραστηρίων στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια στο κιτ.
 - c. Ανοίξτε τη φιάλη του TCR και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - d. Ανοίξτε τη φιάλη του IC και ρίξτε όλο το περιεχόμενό της μέσα στη φιάλη του TCR. Είναι αναμενόμενο ότι μια μικρή ποσότητα υγρού θα παραμείνει στη φιάλη του IC.
 - e. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη του TCR και περιστρέψτε απαλά το διάλυμα για να αναμειχθούν τα περιεχόμενα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.
 - f. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την τρέχουσα ημερομηνία.
 - g. Απορρίψτε τη φιάλη και το πώμα του IC.
 - h. Ενδέχεται να σχηματιστεί στο wTCR ίζημα, φαινόμενο το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρα αποτελέσματα λόγω σφαλμάτων κατά την επαλήθευση του όγκου. Το ίζημα μπορεί να διαλυθεί με θέρμανση του wTCR σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
3. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο επιλογής
 - a. Ελέγξτε τον αριθμό παρτίδας του αντιδραστηρίου στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι ανήκει στο κιτ.
 - b. Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά αναστρέφοντας απαλά όλα τα αντιδραστήρια, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.

- C. Προετοιμασία αντιδραστηρίου για αντιδραστήρια που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως
 1. Τα αντιδραστήρια ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο και το αντιδραστήριο-ανιχνευτής που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως, πρέπει να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C), πριν από την έναρξη του προσδιορισμού.

2. Εάν το ανασυσταθέν αντιδραστήριο-ανιχνευτής περιέχει ίζημα το οποίο δεν διαλύεται σε θερμοκρασία δωματίου, θερμάνετε το σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 60 °C για 1 έως 2 λεπτά. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν υπάρχει ίζημα ή είναι θολό.
3. Εάν το wTCR περιέχει ίζημα, θερμάνετε το σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
4. Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.
5. Αναμειξτε καλά κάθε αντιδραστήριο αναστρέφοντας το απαλά, προτού το φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.
6. Μην συμπληρώνετε τις φιάλες αντιδραστηρίων. Το Panther System θα αναγνωρίσει και θα απορρίψει φιάλες που έχουν συμπληρωθεί.

D. Χειρισμός δειγμάτων

1. Αφήστε τα δείγματα (βαθμονομητές, παρασκευάσματα και κάθε δείγμα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας που παρέχεται από τον χρήστη) να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την επεξεργασία.
2. **Μην περιδινίζετε μηχανικά τα δείγματα.**
3. Επιθεωρήστε τα σωληνάρια δείγματος προτού τα φορτώσετε στον δειγματοφορέα. Εάν κάποιο σωληνάριο δείγματος περιέχει φυσαλίδες ή έχει χαμηλότερο όγκο από αυτόν που παρατηρείται συνήθως, φυγοκεντρίστε το σωληνάριο για 5 λεπτά σε 420 RCF, προκειμένου να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υγρό στο πώμα.

Σημείωση: Εάν δεν ακολουθήσετε το βήμα 3, ενδέχεται να διαρρεύσει υγρό από το πώμα του σωληναρίου δείγματος.

E. Προετοιμασία συστήματος

Ρυθμίστε το σύστημα σύμφωνα με τις οδηγίες του *Εγχειριδίου λειτουργίας του Panther/Panther Fusion System* και της ενότητας *Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία* παρακάτω. Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιούνται δειγματοφορείς αντιδραστηρίων και προσαρμογείς TCR κατάλληλου μεγέθους.

Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία

A. Βαθμονομητές

1. Για να εργαστείτε σωστά με το λογισμικό του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, απαιτούνται δύο αντίγραφα από τον αρνητικό βαθμονομητή και από κάθε θετικό βαθμονομητή. Ένα φιαλίδιο από κάθε βαθμονομητή μπορεί να φορτωθεί σε οποιαδήποτε θέση δειγματοφορέα σε μια λωρίδα χώρου δειγμάτων στο Panther System. Η διανομή με πιπέτα των παρασκευασμάτων θα αρχίσει όταν εκπληρωθεί μία από τις ακόλουθες δύο συνθήκες:
 - a. Οι θετικοί και οι αρνητικοί βαθμονομητές υποβάλλονται τη συγκεκριμένη στιγμή σε επεξεργασία από το Panther System.
 - b. Υπάρχουν καταχωρισμένα στο Panther System έγκυρα αποτελέσματα για τους βαθμονομητές.
2. Μετά τη διανομή με πιπέτα στα σωληνάρια βαθμονομητή και την επεξεργασία τους για ένα συγκεκριμένο κιτ αντιδραστηρίων, τα παρασκευάσματα μπορούν να υποβληθούν σε ανάλυση με το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού για έως και 24 ώρες, εκτός εάν:
 - a. Οι βαθμονομητές είναι μη έγκυροι.
 - b. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού έχει αφαιρεθεί από το Panther System.

- c. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού έχει υπερβεί τα όρια σταθερότητας.
 - 3. Εάν προσπαθήσετε να διανείμετε με πιπέτα περισσότερα από δύο αντίγραφα από ένα σωληνάριο βαθμονομητή, μπορούν να προκληθούν σφάλματα ανεπαρκούς όγκου.
- B. Θερμοκρασία
- Ως θερμοκρασία δωματίου ορίζεται η θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C.
- C. Πούδρα από γάντια
- Όπως συμβαίνει σε οποιοδήποτε σύστημα αντιδραστηρίων, η υπερβολική ποσότητα πούδρας που υπάρχει σε ορισμένα γάντια μπορεί να μολύνει τα ανοιχτά σωληνάρια. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε γάντια χωρίς πούδρα.

Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας

A. Κριτήρια εγκυρότητας εκτέλεσης

Το λογισμικό προσδιορίζει αυτόματα την εγκυρότητα της εκτέλεσης. Το λογισμικό θα θεωρήσει μη έγκυρη μια εκτέλεση, εάν συντρέχει κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα αρνητικού βαθμονομητή.
- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα θετικού βαθμονομητή 1.
- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα θετικού βαθμονομητή 2.
- Συνδυάζονται περισσότερα από 1 από 6 μη έγκυρα αντίγραφα βαθμονομητή.

Μια εκτέλεση μπορεί να θεωρηθεί μη έγκυρη από τον χειριστή, εάν παρατηρηθούν και τεκμηριωθούν τεχνικές δυσκολίες και δυσκολίες όσον αφορά τον χειριστή ή το όργανο κατά τη διεξαγωγή του προσδιορισμού.

Μια μη έγκυρη εκτέλεση πρέπει να επαναλαμβάνεται. Οι εκτελέσεις που ματαιώθηκαν πρέπει να επαναλαμβάνονται.

B. Κριτήρια αποδοχής βαθμονομητή

Στον παρακάτω πίνακα ορίζονται τα κριτήρια RLU για τα αντίγραφα των αρνητικών και των θετικών βαθμονομητών.

	Panther System
Αρνητικός βαθμονομητής 18/45 RLU IC/16 RLU	≥ 0 και ≤ 60.000 RLU ≥ 75.000 και ≤ 300.000 RLU
Θετικός βαθμονομητής 1 18/45 RLU IC/16 RLU	≥ 800.000 και $\leq 2.200.000$ RLU ≤ 475.000 RLU
Θετικός βαθμονομητής 2 18/45 RLU IC/16 RLU	≤ 115.000 RLU ≥ 625.000 και $\leq 4.000.000$ RLU

C. Τιμή αποκλεισμού IC

Η τιμή αποκλεισμού IC προσδιορίζεται από το σήμα αναλύτη IC/16 από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού IC} = 0,5 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}]$$

D. Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 16

Η τιμή αποκλεισμού αναλύτη για το HPV 16 προσδιορίζεται από το σήμα IC/16 RLU από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή και τα έγκυρα αντίγραφα του θετικού βαθμονομητή 2.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 16} = 2 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}] + 0,1 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του θετικού βαθμονομητή 2}]$$

E. Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 18/45

Η τιμή αποκλεισμού αναλύτη για το HPV 18/45 προσδιορίζεται από το σήμα 18/45 RLU από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή και τα έγκυρα αντίγραφα του θετικού βαθμονομητή 1.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 18/45} = 1 \times [\text{μέση τιμή RLU 18/45 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}] + 0,18 \times [\text{μέση τιμή RLU 18/45 των έγκυρων αντιγράφων του θετικού βαθμονομητή 1}]$$

F. Λόγος σήματος του αναλύτη 16 προς τιμή αποκλεισμού (S/CO)

Ο λόγος S/CO του αναλύτη για το HPV 16 προσδιορίζεται από την τιμή του σήματος IC/16 RLU του δείγματος της εξέτασης και την τιμή αποκλεισμού του αναλύτη 16 για την εκτέλεση.

$$S/CO \text{ του αναλύτη 16} = \frac{IC/16 \text{ RLU δείγματος εξέτασης}}{\text{τιμή αποκλεισμού του αναλύτη 16}}$$

G. Λόγος σήματος του αναλύτη 18/45 προς την τιμή αποκλεισμού (S/CO)

Ο λόγος S/CO του αναλύτη για το HPV 18/45 προσδιορίζεται από την τιμή του σήματος 18/45 RLU του δείγματος της εξέτασης και την τιμή αποκλεισμού του αναλύτη 18/45 για την εκτέλεση.

$$S/CO \text{ του αναλύτη 18/45} = \frac{18/45 \text{ RLU δείγματος εξέτασης}}{\text{τιμή αποκλεισμού του αναλύτη 18/45}}$$

Ερμηνεία της εξέτασης

Τα αποτελέσματα της εξέτασης προσδιορίζονται αυτόματα από το λογισμικό του προσδιορισμού. Το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι αρνητικό για αμφότερα τα HPV 16 και HPV 18/45, αρνητικό για το HPV 16 και θετικό για τα HPV 18/45, θετικό για το HPV 16 και αρνητικό για τα HPV 18/45, θετικό για αμφότερα τα HPV 16 και HPV 18/45, ή μη έγκυρο με βάση τους λόγους IC RLU και S/CO, όπως περιγράφεται στον πίνακα παρακάτω. Επίσης, το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι μη έγκυρο εξαιτίας άλλων παραμέτρων (π.χ. ανώμαλο σχήμα καμπύλης), οι οποίες βρίσκονται εκτός του φυσιολογικού αναμενόμενου εύρους. Οι εξετάσεις με μη έγκυρα αποτελέσματα θα πρέπει να επαναλαμβάνονται.

Τα παρασκευάσματα κιτ CSCT μπορούν να αραιωθούν για να εξουδετερωθεί η δράση δυνητικά ανασταλτικών ουσιών. Αραιώστε 1 μέρος από το μη έγκυρο παρασκεύασμα με 8 μέρη μέσου μεταφοράς παρασκευάσματος (το διάλυμα στα σωληνάρια του κιτ CSCT), π.χ. 560 μL παρασκευάσματος μέσα σε ένα νέο σωληνάριο κιτ CSCT, το οποίο περιέχει 4,5 mL μέσου μεταφοράς παρασκευάσματος. Αναστρέψτε απαλά το αραιωμένο παρασκεύασμα για να αναμειχθεί. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού. Εξετάστε το αραιωμένο παρασκεύασμα σύμφωνα με την καθιερωμένη διαδικασία προσδιορισμού.

Σημείωση: Μην αραιώνετε ένα μη έγκυρο αραιωμένο παρασκεύασμα. Εάν το αποτέλεσμα που λαμβάνεται από ένα αραιωμένο παρασκεύασμα είναι μη έγκυρο, θα πρέπει να ληφθεί ένα νέο δείγμα από τον ασθενή.

Αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Κριτήρια
Αρνητικό - 16 Αρνητικό - 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq Τιμή αποκλεισμού IC και HPV 16 S/CO $< 1,00$ και HPV 18/45 S/CO $< 1,00$
Αρνητικό - 16 Θετικό - 18/45	HPV 16 S/CO $< 1,00$ και HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ και HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$
Θετικό - 16 Αρνητικό - 18/45	HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ και IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ και HPV 18/45 S/CO $< 1,00$
Θετικό - 16 Θετικό - 18/45	HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ και IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ και HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ και HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$
Μη έγκυρο	HPV 16 S/CO $< 1,00$ και HPV 18/45 S/CO $< 1,00$ και IC/HPV 16 RLU $<$ Τιμή αποκλεισμού IC ή IC/HPV 16 RLU $> 4.000.000$ ή HPV 18/45 RLU $> 3.000.000$

Περιορισμοί

- A. Δεν έχουν αξιολογηθεί τύποι παρασκευασμάτων διαφορετικοί από αυτούς που αναφέρονται στην ενότητα Χρήση για την οποία προορίζεται.
- B. Η απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV.
- C. Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης σεξουαλικής κακοποίησης.
- D. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV σε έναν πληθυσμό ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση. Οι θετικές προγνωστικές αξίες μειώνονται όταν εξετάζονται πληθυσμοί με χαμηλό επιπολασμό ή άτομα που δεν διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης.
- E. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που περιέχουν λιγότερο από 1 mL μετά την παρασκευή της αντικειμενοφόρου πλάκας ThinPrep Pap Test θεωρούνται ανεπαρκή για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- F. Η ακατάλληλη συλλογή, αποθήκευση ή επεξεργασία των παρασκευασμάτων ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- G. Ο εσωτερικός μάρτυρας παρακολουθεί τα βήματα του προσδιορισμού που αφορούν τη σύλληψη στόχου, την ενίσχυση και την ανίχνευση. Δεν προορίζεται για τον έλεγχο της αριότητας της δειγματοληψίας από τον τράχηλο.
- H. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν αποκλείει την πιθανότητα κυτταρολογικών ανωμαλιών ή τη μελλοντική εμφάνιση ή την υποκείμενη παρουσία CIN2, CIN3 ή καρκίνου.
- I. Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρέχει ποιοτικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να συσχετισθεί το μέγεθος ενός θετικού σήματος του προσδιορισμού με τον βαθμό έκφρασης του mRNA σε ένα παρασκεύασμα.
- J. Η ανίχνευση mRNA από HPV υψηλού κινδύνου (γονότυποι 16, 18 και 45) εξαρτάται από τον αριθμό των αντιγράφων που υπάρχουν στο παρασκεύασμα και μπορεί να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής παρασκευάσματος, από παράγοντες σχετικούς με την ασθενή, από το στάδιο της λοίμωξης και από την παρουσία παρεμβαλλόμενων ουσιών.
- K. Η λοίμωξη από HPV δεν αποτελεί ένδειξη κυτταρολογικής HSIL (πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση υψηλού βαθμού) ή υποκείμενης CIN (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) υψηλού βαθμού, ούτε συνεπάγεται την εμφάνιση CIN2, CIN3 ή καρκίνου. Οι περισσότερες γυναίκες που είναι μολυσμένες με έναν ή περισσότερους γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV δεν εμφανίζουν CIN2, CIN3 ή καρκίνο.
- L. Η απόδοση του προσδιορισμού μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς, όταν υπάρχουν σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των καθορισμένων τα εξής: κολπικά λιπαντικά (που περιέχουν Polyquaternium 15) σε συγκέντρωση 1% w/v, αντιμυκητιασική αλοιφή (που περιέχει τιοκοναζόλη) σε συγκέντρωση 0,03% w/v, βλέννη σε συγκέντρωση 0,3% w/v, ενδοκολπικές ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης προγεστερόνης) σε συγκέντρωση 1% w/v, *Trichomonas vaginalis* σε συγκέντρωση 3×10^4 κύτταρα/mL.
- M. Οι υψηλές συγκεντρώσεις του HPV 45 μπορούν να μειώσουν την ικανότητα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay να ανιχνεύσει την παρουσία του HPV 16 σε χαμηλά επίπεδα.
- N. Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση άλλων πιθανών μεταβλητών, όπως το κολπικό έκκριμα, η χρήση ταμπόν κ.λπ., ή μεταβλητών που σχετίζονται με τη συλλογή του παρασκευάσματος.
- O. Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στη χρήση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- P. Η διασταυρούμενη μόλυνση των δειγμάτων μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Το ποσοστό επιμόλυνσης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System είναι 0,19%, σύμφωνα με μια μη κλινική μελέτη.
- Q. Η ερμηνεία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay θα πρέπει να πραγματοποιείται σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός.

Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Panther System: Επιπολασμός του υψηλού κινδύνου HPV mRNA

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η ηλικία. Σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε ο επιπολασμός του HPV με βάση την ανίχνευση του DNA του HPV, ωστόσο σε λίγες μελέτες αναφέρεται ο επιπολασμός με βάση την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων του HPV. Γυναίκες από ένα πλήθος κλινικών κέντρων (n=18), οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό (10 πολιτείες των ΗΠΑ), εντάχθηκαν σε μια προοπτική κλινική μελέτη, γνωστή ως δοκιμή CLEAR, για την αξιολόγηση του Aptima HPV Assay, που ανιχνεύει 14 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Δείγματα από γυναίκες στη δοκιμή CLEAR που έδωσαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System αξιολογήθηκαν σε τρία ξεχωριστά κέντρα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System σε μια ξεχωριστή κλινική μελέτη. Ο επιπολασμός των γονότυπων 16 και 18/45 του HPV καθώς και των υπόλοιπων 11 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη, με βάση τα αποτελέσματα της εξέτασης με το Aptima HPV Assay και το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, ταξινομήθηκε συνολικά κατά ηλικιακή ομάδα και κατά ξεχωριστό κέντρο. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Panther System υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται αποτελέσματα για τον πληθυσμό ASC-US (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας) και για τον πληθυσμό NILM (αρνητικός για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια).

Πίνακας 1: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου σε πληθυσμούς κατά ηλικιακή ομάδα, ξεχωριστό κέντρο και συνολικά

	Ποσοστό θετικότητας % (x/n)							
	Πληθυσμός ASC-US (≥ 21 ετών)				Πληθυσμός NILM (≥ 30 ετών)			
	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*
Όλα	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)
Ηλικιακή ομάδα (έτη)								
21 έως 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
30 έως 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4.183)	0,7 (31/4.183)	0 (0/4.183)	5,1 (215/4.183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6.656)	0,3 (18/6.656)	<0,1 (1/6.656)	2,6 (176/6.656)
Εξεταστικό κέντρο**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3.610)	0,4 (16/3.610)	<0,1 (1/3.610)	3,6 (130/3.610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3.614)	0,4 (15/3.614)	0 (0/3.614)	3,6 (130/3.614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3.615)	0,5 (18/3.615)	0 (0/3.615)	3,6 (131/3.615)

Δ/Ι = Δεν ισχύει, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό

Σημείωση: Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Panther System ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης.

* Γονότυποι HPV: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68

** Στον πληθυσμό NILM δεν εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System όλες οι ασθενείς, οι οποίες είχαν αρνητικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Για την ανάλυση ανά ξεχωριστό κέντρο, τα αποτελέσματα για αυτές τις γυναίκες καταμετρήθηκαν τυχαία σε ένα από τα 3 ξεχωριστά κέντρα.

Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System

Το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ξεκίνησε να εκτελείται στο Tigris DTS System το 2012. Το 2013, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System. Το Panther System είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το Tigris DTS System. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρη αυτοματισμό της εξέτασης ενισχυμένου νουκλεϊκού οξέος στους διαγνωστικούς προσδιορισμούς. Επιλεγμένες εξετάσεις για την απόδοση του προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο Tigris DTS System χρησιμοποιήθηκαν για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο Panther System.

Σχεδιασμός κλινικής μελέτης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System αξιολογήθηκε με τη χρήση κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή και τα οποία συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των γυναικών, κατά τη διάρκεια της προοπτικής, πολυκεντρικής κλινικής μελέτης στις ΗΠΑ, γνωστής ως δοκιμή CLEAR.

Δοκιμή CLEAR - Αρχική αξιολόγηση

Η δοκιμή CLEAR πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κλινικής απόδοσης του Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System ως προς την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 2 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN2). Η δοκιμή CLEAR περιελάμβανε μια αρχική αξιολόγηση και μια αξιολόγηση παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών. Οι γυναίκες εντάχθηκαν είτε στη μελέτη ASC-US είτε στη μελέτη NILM ανάλογα με τα αποτελέσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή μετά από τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου. Ο πληθυσμός της μελέτης ASC-US περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και ο πληθυσμός της μελέτης NILM περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM.

Εντάχθηκαν γυναίκες από 18 κλινικά κέντρα, κυρίως μαιευτικές/γυναικολογικές κλινικές, οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό. Στην αρχική αξιολόγηση, τα κατάλοιπα κυτταρολογικών δειγμάτων αναφοράς εξετάστηκαν τόσο με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System όσο και με μια εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV. Αυτά τα βιολογικά δείγματα διαχωρίστηκαν σε κλάσματα τα οποία αρχειοθετήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -70°C μέχρι την εξέτάσή τους με το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System στην κλινική δοκιμή του Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

Στην αρχική αξιολόγηση, όλες οι γυναίκες στη μελέτη ASC-US παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System και της εγκεκριμένης από τον FDA εξέτασης DNA του HPV. Λήφθηκαν βιοψίες με ενδοτραχηλική απόξεση (ECC) και βιοψία διάτρησης (punch) τραχήλου (1 βιοψία από καθένα από τα 4 τεταρτημόρια). Στις περιπτώσεις εμφανούς βλάβης λήφθηκε βιοψία διάτρησης (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη), ενώ στα τεταρτημόρια χωρίς εμφανή βλάβη λήφθηκε βιοψία στην αδενοπλάκωδη συμβολή (τυχαία μέθοδος).

Στη μελέτη NILM, οι γυναίκες που ήταν θετικές με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System και/ή με την εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV, καθώς και οι τυχαία επιλεχθείσες γυναίκες που ήταν αρνητικές και με τους δύο προσδιορισμούς, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Βιοψία με ECC λήφθηκε από κάθε γυναίκα που υποβλήθηκε σε κολποσκόπηση. Βιοψίες διάτρησης λήφθηκαν μόνο από εμφανείς βλάβες (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη).

Η κατάσταση της νόσου προσδιορίστηκε από μια συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων και βασίστηκε στη συμφωνία τουλάχιστον 2 ειδικών παθολογοανατόμων. Οι ειδικοί

παθολογοανατόμοι δεν γνώριζαν την κατάσταση των γυναικών ως προς τον HPV και τις κυτταρολογικές εξετάσεις, και ο καθένας τους δεν γνώριζε ιστολογικές διαγνώσεις των άλλων. Σε περίπτωση διαφωνίας των 3 παθολογοανατόμων, και οι 3 εξέταζαν τις αντικειμενοφόρους πλάκες σε μικροσκόπιο πολλαπλών κεφαλών για να επιτευχθεί συναίνεση. Τα αποτελέσματα της εξέτασης για HPV δεν γνωστοποιήθηκαν στους ερευνητές, στους κλινικούς ιατρούς και στις γυναίκες παρά μόνο μετά την ολοκλήρωση της κολποσκόπησης, για την αποφυγή σφαλμάτων μεροληψίας.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, η κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 3 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN3) αξιολογήθηκε σε σχέση με την κατάσταση της νόσου του τραχήλου που προσδιορίστηκε κατά την αρχική αξιολόγηση.

Δοκιμή CLEAR – Αξιολόγηση παρακολούθησης

Οι γυναίκες της μελέτης NILM από 14 κλινικά κέντρα κρίθηκαν κατάλληλες να συμμετάσχουν στη φάση παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών της μελέτης, εφόσον: i) είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση και δεν είχαν \geq CIN2 ή ii) δεν είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Η φάση παρακολούθησης της μελέτης περιελάμβανε ετήσιες επισκέψεις. Σε αυτές τις επισκέψεις πραγματοποιήθηκε συλλογή τραχηλικού δείγματος από κάθε γυναίκα και ορισμένες γυναίκες εξετάστηκαν επίσης με μια εξέταση για HPV εγκεκριμένη από τον FDA. Οι γυναίκες με ASC-US ή με πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση με χρήση των ίδιων διαδικασιών βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης που εφαρμόστηκαν για την αρχική αξιολόγηση. Η κατάσταση νόσου του τραχήλου κατά την επίσκεψη παρακολούθησης θεωρήθηκε «αρνητική» με βάση την NILM κυτταρολογική εξέταση, ή, για τις γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης, με βάση φυσιολογικό αποτέλεσμα ή CIN1 κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων. Οι γυναίκες, για τις οποίες διαπιστώθηκε \geq CIN2 κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, θεωρήθηκε ότι ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση και δεν πραγματοποίησαν επισκέψεις μετά τη διαπίστωση \geq CIN2. Οι γυναίκες χωρίς διαπιστωμένη \geq CIN2 κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, οι οποίες όμως πραγματοποίησαν επίσκεψη το έτος παρακολούθησης 1 και/ή το έτος παρακολούθησης 2, καθώς και το έτος παρακολούθησης 3, θεωρήθηκε ότι ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση.

Σκοπός της μελέτης παρακολούθησης ήταν η σύγκριση του αθροιστικού κινδύνου νόσου του τραχήλου στη διάρκεια 3 ετών σε γυναίκες με αρχικά θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay και αρχικά θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay με τον αθροιστικό κίνδυνο νόσου του τραχήλου στη διάρκεια 3 ετών σε γυναίκες με αρχικά θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV assay και αρχικά αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Η κατάσταση νόσου του τραχήλου για τα 3 έτη προσδιορίστηκε ως εξής:

- Θετική κατάσταση νόσου του τραχήλου (\geq CIN2 και/ή \geq CIN3) – Γυναίκες για τις οποίες διαπιστώθηκε \geq CIN2 κατά την αρχική αξιολόγηση ή την παρακολούθηση.
- Αρνητική κατάσταση νόσου του τραχήλου ($<$ CIN2) – Γυναίκες που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση χωρίς να ανιχνευτεί \geq CIN2 και των οποίων η κατάσταση νόσου του τραχήλου δεν θεωρήθηκε «απροσδιόριστη».
- Απροσδιόριστη κατάσταση νόσου του τραχήλου – Γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και χωρίς μεταγενέστερο αποτέλεσμα κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων, ή γυναίκες με μη επαρκές κυτταρολογικό δείγμα κατά την τελευταία τους επίσκεψη.
- Αδυναμία παρακολούθησης – Γυναίκες που δεν ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση και των οποίων η κατάσταση νόσου του τραχήλου δεν θεωρήθηκε «απροσδιόριστη».

Η κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και \geq CIN3 αξιολογήθηκε σε σχέση με την κατάσταση νόσου του τραχήλου σε διάστημα 3 ετών.

Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με κυτταρολογικά δείγματα υγρής φάσης ThinPrep

Συνολικά, υπήρχαν 404 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, των οποίων τα κυτταρολογικά δείγματα που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System. Από αυτές, για 45 γυναίκες ο όγκος του κυτταρολογικού δείγματος που είχε οδηγήσει σε παραπομπή δεν επαρκούσε για την εξέταση σε αυτή τη μελέτη και για 6 γυναίκες η διάγνωση νόσου ήταν απροσδιόριστη. Μετά την ανάλυση των τιμών που έλειπαν, δεν συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς για την απόδοση. Οι 353 αξιολογήσιμες γυναίκες με σαφή κατάσταση νόσου είχαν έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System βάσει συμπληρωματικής εξέτασης μετά από θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Εξήντα επτά (67) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και 30 είχαν ≥CIN3.

Από τις 353 αξιολογήσιμες γυναίκες με θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, οι 118 γυναίκες είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 235 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσότερων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV όπως ανιχνεύθηκαν με το Aptima HPV Assay (δηλ., γονότυποι 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 του HPV). Ένας επιπλέον αριθμός 539 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Ο επιπολασμός ≥CIN2 και ≥CIN3 στις αξιολογήσιμες γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US ήταν 9,1% και 3,8%, αντίστοιχα. Από την εξέταση με το Panther System, τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	1	26	18	11	15	0	71
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	3	23	16	2	3	1	48
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2	132	70	23	10	0	237
Σύνολο			6	182	104	37	29	1	359
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	13	450	75	10	4	0	552
Σύνολο			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, CIN1 = Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου βαθμού 1, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Τα αποτελέσματα για όλα τα δείγματα ήταν τελικά (κατά την τελική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**19 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: λήφθηκαν < 5 παρασκευάσματα βιοψίας, όλα με ιστολογικά αποτελέσματα φυσιολογικά/CIN1 (n=15), δεν έγινε συλλογή υλικού βιοψίας (n=3) και χάθηκαν οι αντικειμενοφόροι πλάκες της βιοψίας (n=1).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Μία γυναίκα είχε αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Ο απόλυτος κίνδυνος νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 28,8% συγκριτικά με 14,0% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 2,6% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Ο απόλυτος κίνδυνος παρουσιάζεται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Επιπολασμός			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 4: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόλυτος κίνδυνος ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
21 έως 29 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Επιπολασμός				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Επιπολασμός				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Επιπολασμός				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 11,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 22,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 2,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 4,0 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 5: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Επιπολασμός	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 4,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 5,2 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3.

Πίνακας 6: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με κυτταρολογικά δείγματα υγρής φάσης ThinPrep κατά την αρχική αξιολόγηση

Συνολικά, υπήρχαν 512 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, των οποίων τα κυτταρολογικά δείγματα που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Από αυτές, για 21 γυναίκες (11 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και 10 δεν υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση) ο όγκος του κυτταρολογικού δείγματος που είχε οδηγήσει σε παραπομπή δεν επαρκούσε για την εξέταση σε αυτήν τη μελέτη. Μετά την ανάλυση των τιμών που έλειπαν, δεν συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς για την απόδοση. Για τις 491 αξιολογήσιμες γυναίκες τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ήταν έγκυρα. Από αυτές, οι 273 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση. Δεκατέσσερις (14) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και 10 είχαν ≥CIN3, 245 γυναίκες είχαν φυσιολογικό/CIN1 ιστολογικό αποτέλεσμα και 14 γυναίκες είχαν απροσδιόριστη κατάσταση νόσου.

Από τις 259 γυναίκες που αξιολογήθηκαν με σαφή κατάσταση νόσου και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 65 είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System κατά την αρχική αξιολόγηση, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 194 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Ένας επιπλέον αριθμός 549 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και σαφή κατάσταση νόσου είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων στην αρχική αξιολόγηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	2	28	0	0	3	1	34
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	1	28	1	1	0	2	33
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	1	0	0	0	0	1
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	11	175	12	3	4	0	205
Σύνολο			14	232	13	4	7	3	273
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	31	527	16	5	1	0	580
Σύνολο			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**45 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: δεν επιτεύχθηκε συναίεση λόγω της ανεπάρκειας των παρασκευασμάτων (n=29), δεν λήφθηκαν βιοψίες λόγω υποκείμενων παραγόντων (n=13), εκ παραδρομής δεν λήφθηκαν ή δεν εξετάστηκαν βιοψίες (n=3).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Τρεις γυναίκες είχαν αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Σε σύνολο 491 γυναικών με θετικά αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System και με αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, οι 232 είχαν μη επαληθευμένη (συμπεριλαμβανομένης της απροσδιόριστης) κατάσταση νόσου (Πίνακας 8). Από τις 10.348 γυναίκες της αρχικής δοκιμής CLEAR με αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 9.799 είχαν μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου. Επειδή, σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση μόνο τυχαία επιλεγμένες γυναίκες που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα τόσο με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System όσο και με την εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV, το ποσοστό των γυναικών με μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου ήταν υψηλό στην εν λόγω ομάδα (96,2%). Για την προσαρμογή ως προς το σφάλμα επαλήθευσης, χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής απόδοσης, προκειμένου να εκτιμηθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί εάν είχαν υποβληθεί όλες οι γυναίκες σε κολποσκόπηση δεδομένων των αποτελεσμάτων εξέτασης. Για τη μέθοδο αυτή, αποδόθηκε απώλεια κατάστασης ασθένειας βάσει των αποτελεσμάτων του Aptima HPV assay στο Panther System, του Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System και της εγκεκριμένης από τον FDA εξέτασης DNA του HPV. Για τις 808 γυναίκες με επαληθευμένη κατάσταση νόσου παρουσιάζονται παρακάτω οι εκτιμήσεις για την προσαρμοσμένη απόδοση ως προς το σφάλμα επαλήθευσης και για τη μη προσαρμοσμένη απόδοση.

Πίνακας 8: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Ταξινόμηση γυναικών που αξιολογήθηκαν ως NILM με βάση το Aptima HPV Assay, το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, τα αποτελέσματα εξέτασης DNA του HPV, την κατάσταση νόσου (≥CIN2 και ≥CIN3) και την κατάσταση επαλήθευσης νόσου στην αρχική αξιολόγηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay*	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Εξέταση DNA του HPV	Σύνολο γυναικών	Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: ≥CIN2		Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: ≥CIN3		Μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου
				Γυναίκες με νόσο (≥CIN2)	Γυναίκες χωρίς νόσο (<CIN2)	Γυναίκες με νόσο (≥CIN3)	Γυναίκες χωρίς νόσο (<CIN3)	Γυναίκες με άγνωστη κατάσταση νόσου (% άγνωστης)
Θετικό	Θετικό	Θετικό	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Θετικό	Αρνητικό	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Αρνητικό	Θετικό	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Αρνητικό	Αρνητικό	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Σύνολο			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Αρνητικό	Δ/Ι***	Θετικό	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	Δ/Ι***	Αρνητικό	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	Δ/Ι***	Χωρίς αποτέλεσμα**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Σύνολο			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**Για 616 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) κατά την αρχική εκτίμηση με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 9a. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 9,7% συγκριτικά με 3,2% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 0,7% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι μη προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου παρουσιάζονται συνολικά στον Πίνακα 9b και κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 10.

Πίνακας 9a: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) κατά την αρχική εκτίμηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0	0,0
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Επιπολασμός			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 9b: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Επιπολασμός			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 10: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι (0/0)	Δ/Ι (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Επιπολασμός				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Επιπολασμός				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 11 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 12 (χωρίς προσαρμογή). Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 12,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 53,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 3,0 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 4,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 11: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) κατά την αρχική εκτίμηση

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρν. για HPV ΥΚ	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Επιπολασμός	1,1%	0,8%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 12: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρν. για HPV ΥΚ	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Επιπολασμός	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) κατά την αρχική αξιολόγηση με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 14 (χωρίς προσαρμογή). Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 11,2 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 24,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3 κατά την αρχική αξιολόγηση.

Πίνακας 13: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) κατά την αρχική αξιολόγηση

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 14: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay μετά από 3 έτη παρακολούθησης

Υπήρχαν 10.822 γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay καθώς και έγκυρα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ή αρνητικά αποτελέσματα Aptima HPV assay στο Panther System κατά την αρχική αξιολόγηση, οι οποίες ήταν κατάλληλες για τη φάση παρακολούθησης. Από τις γυναίκες χωρίς ≥CIN2, το 67,0% (7.235/10.802) των γυναικών πραγματοποίησε επίσκεψη για διενέργεια τεστ ΠΑΠ το έτος 1, το 60,3% (6.505/10.793) το έτος 2 και το 58,7% (6.330/10.786) το έτος 3. Συνολικά, το 58,8% (6.366/10.822) των γυναικών ολοκλήρωσε τη μελέτη (είχαν ≥CIN2 κατά την αρχική αξιολόγηση ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης) και/ή πραγματοποίησαν τις απαιτούμενες επισκέψεις.

Από τα 10.822 άτομα, 490 (4,5%) γυναίκες είχαν θετικά αποτελέσματα Aptima HPV assay και έγκυρα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 genotype assay κατά την αρχική αξιολόγηση. Από αυτές τις 490 γυναίκες, οι 247 (50,4%) είχαν είτε θετική είτε αρνητική κατάσταση νόσου στη διάρκεια 3 ετών με βάση τα κυτταρολογικά αποτελέσματα ή τα αποτελέσματα της κολποσκοπήσης/βιοψίας. Εικοσιπέντε (25) γυναίκες είχαν ≥CIN2, συμπεριλαμβανομένων 18 με ≥CIN3. 222 γυναίκες είχαν φυσιολογική ιστολογική εξέταση/CIN1.

Από τις 247 γυναίκες που αξιολογήθηκαν με κατάσταση νόσου 3 ετών και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 47 (19,0%) είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45 σε τιμή που υπερβαίνει την τιμή αποκλεισμού. Οι 200 (81,0%) είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσότερων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV σε τιμή που υπερβαίνει την τιμή αποκλεισμού.

Οι υπόλοιπες 10.332 γυναίκες είχαν αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay κατά την αρχική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της δοκιμής CLEAR. Από αυτές, οι 57,6% (5.946/10.322) είχαν κατάσταση νόσου 3 ετών. Για τους σκοπούς της ανάλυσης, οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 genotype assay κατά την αρχική αξιολόγηση και τη συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων της κατάστασης νόσου 3 ετών (συμπεριλαμβάνει την αρχική αξιολόγηση και την εκτίμηση παρακολούθησης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Ταξινόμηση γυναικών κατάλληλων για τη φάση παρακολούθησης με βάση τα αποτελέσματα της αρχικής αξιολόγησης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay και την κατάσταση νόσου που προσδιορίστηκε στη φάση της αρχικής αξιολόγησης και στη φάση της παρακολούθησης

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Αποτέλεσμα Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	Κατάσταση νόσου 3 ετών (συμπεριλαμβάνει την αρχική αξιολόγηση και την εκτίμηση παρακολούθησης)							
			Αδυναμία παρακολούθησης	Απροσδιόριστη*	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	25	2	16	0	1	5	1	50
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	22	3	18	2	2	0	2	49
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	1	0	0	0	0	0	0	1
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	168	22	178	8	4	10	0	390
Σύνολο			216	27	212	10	7	15	3	490
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45**	Αρν. για HPV ΥΚ	4.150	236	5.879	46	16	5	0	10.332
Σύνολο			4.366	263	6.091	56	23	20	3 [^]	10.822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και χωρίς μεταγενέστερο αποτέλεσμα κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων ή γυναίκες με μη επαρκές κυτταρολογικό δείγμα κατά την τελευταία τους επίσκεψη

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

[^]Τρεις γυναίκες είχαν αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Οι αθροιστικοί κίνδυνοι νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) στη διάρκεια 3 ετών βασίζονται στην εκτίμηση Karlan-Meier (ανάλυση πίνακα επιβίωσης) και περιλαμβάνει νόσο που ανιχνεύθηκε κατά την αρχική αξιολόγηση ή στην παρακολούθηση. Οι γυναίκες που είχαν κάποια ένδειξη νόσου (ASC-US ή πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα), αλλά χωρίς αποτέλεσμα σύμφωνα με τη συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων, συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, αφού χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής απόδοσης για να προβλεφθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί, εάν είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση.

Οι αθροιστικοί απόλυτοι κίνδυνοι νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) στη διάρκεια 3 ετών με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 16. Ο αθροιστικός σχετικός κίνδυνος νόσου στη διάρκεια 3 ετών για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 16: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Αθροιστικός απόλυτος κίνδυνος στη διάρκεια 3 ετών* \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά την αρχική αξιολόγηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι	Δ/Ι
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45**	Αρν. για HPV ΥΚ	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Επιπολασμός			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Δ/Ι = Δεν ισχύει, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Οι αθροιστικοί κίνδυνοι στη διάρκεια 3 ετών που προσαρμόστηκαν για άλλα πιθανά σφάλματα ήταν παρόμοιοι με τους κινδύνους αυτού του πίνακα. Λόγω των αναμενόμενων διαφορών ως προς τους κινδύνους το έτος 1 και το έτος 2 για τις δύο ομάδες γυναικών στη μελέτη παρακολούθησης (αυτές που υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση και αυτές που δεν υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση), αναφέρθηκε μόνο ο αθροιστικός κίνδυνος στη διάρκεια 3 ετών για τις συνδυασμένες ομάδες.

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 17: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Αθροιστικός σχετικός κίνδυνος στη διάρκεια 3 ετών* \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά την αρχική αξιολόγηση

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρν. για HPV ΥΚ	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι αρν. για HPV ΥΚ	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Επιπολασμός	0,7%	0,3%

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Οι αθροιστικοί κίνδυνοι στη διάρκεια 3 ετών που προσαρμόστηκαν για άλλα πιθανά σφάλματα ήταν παρόμοιοι με τους κινδύνους αυτού του πίνακα. Λόγω των αναμενόμενων διαφορών ως προς τους κινδύνους το έτος 1 και το έτος 2 για τις δύο ομάδες γυναικών στη μελέτη παρακολούθησης (αυτές που υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση και αυτές που δεν υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση), αναφέρθηκε μόνο ο αθροιστικός κίνδυνος στη διάρκεια 3 ετών για τις συνδυασμένες ομάδες.

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο αθροιστικός επιπολασμός στη διάρκεια 3 ετών των \geq CIN2 και \geq CIN3 σε γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0,7% και 0,3%, αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος ανίχνευσης \geq CIN2 για γυναίκες με θετικά αποτελέσματα για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού αποτελέσματος για άλλους HPV ΥΚ ήταν 2,9 (95%, ΔΕ: 1,4, 6,2), γεγονός που υποδεικνύει ότι το \geq CIN2 ανιχνεύτηκε σε γυναίκες με θετικά αποτελέσματα HPV 16 και/ή 18/45 2,9 φορές πιο συχνά σε σχέση με τις γυναίκες με θετικά αποτελέσματα για άλλους HPV ΥΚ. Ο σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 ήταν 3,1 (95%, ΔΕ: 1,2, 7,9). Ο σχετικός κίνδυνος ανίχνευσης \geq CIN2 για γυναίκες με θετικά αποτελέσματα για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού αποτελέσματος για HPV ΥΚ ήταν 17,6 (95%, ΔΕ: 8,9, 34,9), γεγονός που υποδεικνύει ότι το \geq CIN2 ανιχνεύτηκε σε γυναίκες με θετικά αποτελέσματα για άλλους HPV ΥΚ 17,6 φορές πιο συχνά σε σχέση με τις γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα HPV ΥΚ. Ο σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 ήταν 42,0 (95%, ΔΕ: 14,2, 124,0).

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath συλλέχθηκαν από γυναίκες από τον Καναδά, οι οποίες παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση, λόγω ενός ή περισσότερων παθολογικών τεστ ΠΑΠ, λοίμωξης από HPV ή για κάποιον άλλον λόγο. Ένα κλάσμα (0,5 mL) από κάθε παρασκεύασμα μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και κατόπιν υποβλήθηκε σε επεξεργασία με διάλυμα μεταφοράς Aptima. Από κάθε παρασκεύασμα εξετάστηκε ένα μόνο αντίγραφο με το Aptima HPV Assay (n=500). Τα θετικά δείγματα εξετάστηκαν, στη συνέχεια, με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 18. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση PCR για HPV, η οποία διαφοροποιεί τους HPV 16 και HPV 18, αλλά όχι τον HPV 45, χωριστά από τους υπόλοιπους γονότυπους υψηλού κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων του γονότυπου παρουσιάζονται στον Πίνακα 19 για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και την εξέταση PCR για HPV.

Πίνακας 18: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτέλεσμα HPV ΥΚ	Αποτέλεσμα γονότυπου	Ερμηνεία	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για το Aptima (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για την εξέταση PCR για HPV (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 16 και/ή για HPV 18/45*	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	Θετ. για HPV 16 και Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 16 μόνο	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 18/45* μόνο	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 16 και για HPV 18/45*	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Αρνητικό**	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Επιπολασμός (%)			4,2%	4,6%

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Η εξέταση PCR για HPV διαφοροποιεί μόνο τους HPV 16 και HPV 18 από τους υπόλοιπους 12 γονότυπους υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του HPV 45.

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 19: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτελέσματα Aptima Assay		Αποτελέσματα εξέτασης PCR για HPV	
Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)	Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	12,6 (5,9-27,0)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	23,3 (8,4-64,3)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	3,0 (1,6-5,5)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	3,1 (1,8-5,3)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	4,2 (1,8-10,1)	Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	7,6 (2,6-22,4)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	8,3 (4,0-17,3)	Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	14,4 (5,3-39,5)
Επιπολασμός	4,2%	Επιπολασμός	4,6%

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με το κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών δειγμάτων (Cervical Specimen Collection and Transport Specimens kit)

Τα παρασκευάσματα CSCT συλλέχθηκαν από γυναίκες κατά τον τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο ή κατά τις επισκέψεις παρακολούθησης και εξετάστηκαν με το Aptima HPV Assay. Τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων CSCT (n=378) με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Tigris DTS System. Ο γονότυπος του HPV από κάθε παρασκεύασμα προσδιορίστηκε με εξέταση γονοτυπικού προσδιορισμού DNA. Τα παρασκευάσματα με διστάμενα αποτελέσματα μεταξύ των εξετάσεων γονοτυπικού προσδιορισμού (DNA και Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay) εξετάστηκαν με μια επικυρωμένη εξέταση αλληλούχισης με PCR ανάστροφης

μεταγραφάσης, για τη διαπίστωση της κατάστασής τους ως προς τους HPV 16, HPV 18 και HPV 45. Προσδιορίστηκε η κλινική συμφωνία (θετική και αρνητική) του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay όσον αφορά την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Tigris DTS System ως προς την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV σε παρασκευάσματα CSCT

		Μέθοδος αναφοράς				Σύνολο
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	
Αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	125	0	1	0	126
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	43	0	1	44
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	0	8	1	9
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	1	1	0	197	199
	Σύνολο	126	44	9	199	378

Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

Θετική συμφωνία: 98,3% (176/179) (95% ΔΕ: 95,2, 99,4)

Αρνητική συμφωνία: 99,0% (197/199) (95% ΔΕ: 96,4, 99,7)

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με το κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών δειγμάτων (Cervical Specimen Collection and Transport Specimens kit)

Η απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε με δείγματα CSCT, τα οποία συλλέχθηκαν από γυναίκες οι οποίες παραπέμφθηκαν για επίσκεψη παρακολούθησης λόγω παθολογικού τεστ ΠΑΠ. Τα παρασκευάσματα εξετάστηκαν αρχικά με το Aptima HPV Assay (n=651). Τα παρασκευάσματα με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay (n=414) εξετάστηκαν, στη συνέχεια, με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε αμφότερα τα συστήματα Tigris DTS System και Panther System.

Η κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay όσον αφορά την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV για το Panther System προσδιορίστηκε με βάση το αποτέλεσμα του Tigris DTS System, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναφοράς. Υπολογίστηκαν οι θετικές και αρνητικές ποσοστιαίες συμφωνίες καθώς και τα σχετικά διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System ως προς την ανίχνευση των HPV 16, 18 και 45 υψηλού κινδύνου σε βιολογικά δείγματα CSCT

		Αποτέλεσμα στο Tigris DTS System				Σύνολο
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	
Αποτέλεσμα στο Panther System	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	194	0	1	3	198
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	34	0	0	34
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	0	7	0	7
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	1	1	0	173	175
	Σύνολο	195	35	8	176	414

Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό
 Θετική συμφωνία: 98,7% (235/238) (95% ΔΕ: 96,4, 99,6)
 Αρνητική συμφωνία: 98,3% (173/176) (95% ΔΕ: 95,1, 99,4)

Σύγκριση των αποτελεσμάτων του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για κλινικά δείγματα ThinPrep πριν και μετά την κυτταρολογική επεξεργασία

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για την αξιολόγηση της συμφωνίας των αποτελεσμάτων του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System τραχηλικών δειγμάτων που εξετάστηκαν πριν από την επεξεργασία κυτταρολογίας ή μετά την επεξεργασία κυτταρολογίας στο ThinPrep 5000 Processor.

Τα δείγματα ανήκαν σε γυναίκες των οποίων τα τραχηλικά δείγματα είχαν συλλεχθεί και εμβυθιστεί σε φιαλίδια ThinPrep Pap Test κατά τον τυπικό προσυμπρωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου στα πλαίσια της καθιερωμένης φροντίδας.

Για κάθε γυναίκα μεταφέρθηκαν μη αυτόματα δύο κλάσματα του 1 mL του τραχηλικού δείγματος, το οποίο είχε αποθηκευτεί σε φιαλίδιο ThinPrep Pap Test, σε σωληνάριο μεταφοράς βιολογικού δείγματος Aptima (δείγμα Α και δείγμα Β πριν την κυτταρολογική επεξεργασία). Μετά την επεξεργασία με ThinPrep 5000, 1 mL από το υπόλοιπο δείγμα ThinPrep μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς βιολογικού δείγματος Aptima (δείγμα Γ μετά την κυτταρολογική επεξεργασία).

Συνολικά αξιολογήθηκαν 214 δείγματα με θετικά αποτελέσματα Aptima HPV assay με το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Η συχνότητα που ανιχνεύθηκε HPV 16 και/ή HPV 18/45 από τον προσδιορισμό παρουσιάζεται στον Πίνακα 22 για τον πληθυσμό στο σύνολο του, στον Πίνακα 23 για τον πληθυσμό NILM (ηλικίας ≥30 ετών) και στον Πίνακα 24 για τον πληθυσμό ASC-US (ηλικίας ≥ 21 ετών). Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο δείγματα με θετικά αποτελέσματα Aptima HPV assay για το δείγμα Α ή το δείγμα Β και θετικά για το δείγμα Γ.

Πίνακας 22: Σύνολο πληθυσμού¹: Συχνότητα ανίχνευσης των γονότυπων HPV 16 και/ή 18/45 από το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε δείγματα πριν και μετά την κυτταρολογική επεξεργασία

		Δείγματα A και B πριν την κυτταρολογική επεξεργασία			
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ³ , Αρν. για HPV 16/18/45	Απροσδιόριστα ⁴
Δείγμα Γ ² μετά την κυτταρολογική επεξεργασία	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	18	0	0	2
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	9	2	4
	Θετ. για HPV 16 και Θετ. για HPV 18/45	0	0	0	1
	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ³ , Αρν. για HPV 16/18/45	0	0	175	3

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό.

¹ Στο σύνολο πληθυσμού συμπεριλαμβάνονται >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Όλα τα δείγματα έχουν πλήρες σετ αποτελεσμάτων για κάποιο βιολογικό δείγμα σε Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

³ Γονότυποι HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και/ή 68.

⁴ Περιλαμβάνει δείγματα που τουλάχιστον ένα δείγμα πριν από την κυτταρολογική επεξεργασία (είτε A είτε B) είναι αρνητικό για HPV 16 και/ή HPV 18/45.

Πίνακας 23: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Συχνότητα ανίχνευσης των γονότυπων HPV 16 και/ή 18/45 από το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε δείγματα πριν και μετά την κυτταρολογική επεξεργασία

		Δείγματα A και B πριν την κυτταρολογική επεξεργασία			
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ² , Αρν. για HPV 16/18/45	Απροσδιόριστα ³
Δείγμα Γ ¹ μετά την κυτταρολογική επεξεργασία	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	5	0	0	2
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	1	0	1
	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ² , Αρν. για HPV 16/18/45	0	0	71	2

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό.

¹ Όλα τα δείγματα έχουν πλήρες σετ αποτελεσμάτων για κάποιο βιολογικό δείγμα σε Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

² Γονότυποι HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και/ή 68.

³ Περιλαμβάνει δείγματα που τουλάχιστον ένα δείγμα πριν από την κυτταρολογική επεξεργασία (είτε A είτε B) είναι αρνητικό για HPV 16 και/ή HPV 18/45.

Πίνακας 24: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Συχνότητα ανίχνευσης των γονότυπων HPV 16 και/ή 18/45 από το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε δείγματα πριν και μετά την κυτταρολογική επεξεργασία

		Δείγματα Α και Β πριν την κυτταρολογική επεξεργασία			
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ² , Αρν. για HPV 16/18/45	Απροσδιόριστα ³
Δείγμα Γ' μετά την κυτταρολογική επεξεργασία	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	3	0	0	0
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	3	1	1
	Θετ. για άλλους ΥΚ HPV ² , Αρν. για HPV 16/18/45	0	0	48	0

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό.

¹ Όλα τα δείγματα έχουν πλήρες σετ αποτελεσμάτων για κάποιο βιολογικό δείγμα σε Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

² Γονότυποι HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και/ή 68.

³ Περιλαμβάνει δείγματα που τουλάχιστον ένα δείγμα πριν από την κυτταρολογική επεξεργασία (είτε Α είτε Β) είναι αρνητικό για HPV 16 και/ή HPV 18/45.

Αναλυτική ευαισθησία

Το όριο ανίχνευσης (LOD) στην κλινική τιμή αποκλεισμού είναι μια συγκέντρωση που είναι θετική (άνω της κλινικής τιμής αποκλεισμού) το 95% του χρόνου. Το LOD του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay προσδιορίστηκε με την εξέταση μεμονωμένων ή συνενωμένων αρνητικών κλινικών κυτταρολογικών δειγμάτων υγρής φάσης ThinPrep, τα οποία ενοφθαλμίστηκαν με *in vitro* μετάγραφα του HPV ή με καλλιέργεια κυττάρων μολυσμένα με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε διάφορες συγκεντρώσεις. Για τις ομάδες *in vitro* μεταγράφων, 60 αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 120 αντίγραφα. Για τις ομάδες των κυτταρικών σειρών, 30 αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 60 αντίγραφα. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε διάστημα οχτώ ημερών, με τουλάχιστον τρεις εκτελέσεις ανά ημέρα και σε κάθε εκτέλεση εξετάστηκαν πέντε αντίγραφα από έναν συγκεκριμένο γονότυπο. Το όριο ανίχνευσης 95% (Πίνακας 25) υπολογίστηκε από την ανάλυση παλινδρόμησης Probit των αποτελεσμάτων θετικότητας για κάθε σειρά δειγμάτων που αραιώθηκε.

Πίνακας 25: Όριο ανίχνευσης στην κλινική τιμή αποκλεισμού του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Στόχος	Όριο ανίχνευσης* (ΔΕ 95%)
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)

*Αντίγραφα ανά αντίδραση για *in vitro* μετάγραφα και κύτταρα ανά αντίδραση για κυτταρικές σειρές

Ακρίβεια προσδιορισμού

Η ακρίβεια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες με χρήση της ίδιας σειράς των 24 δειγμάτων. Η μελέτη 1 διεξήχθη σε 3 εξωτερικά εξεταστικά κέντρα για τον προσδιορισμό της αναπαραγωγιμότητας του προσδιορισμού. Η μελέτη 2 διεξήχθη εσωτερικά για τον προσδιορισμό της ακρίβειας εντός του εργαστηρίου. Η σειρά δειγμάτων περιλάμβανε 17 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις ίσες ή ανώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $\geq 95\%$), 3 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις κατώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $>0\%$ έως $<25\%$) και 4 δείγματα αρνητικά για HPV. Τα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με ενοφθαλμισμό *in vitro* μεταγράφου HPV ή καλλιεργημένων κυττάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε συνενωμένα κατάλοιπα κυτταρολογικών δειγμάτων υγρής φάσης ThinPrep ή με αραιώση κλινικών δειγμάτων HPV 16, 18 και/ή 45 με συνενωμένα κατάλοιπα κυτταρολογικών δειγμάτων υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένα με STM. Τα αρνητικά για HPV δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με συνενωμένα κυτταρολογικά δείγματα υγρής φάσης ThinPrep ή διάλυμα PreservCyt αραιωμένα με STM.

Στη μελέτη 1, 2 χειριστές σε καθένα από τα 3 εξεταστικά κέντρα (1 όργανο ανά κέντρο) εκτέλεσαν 2 καταλόγους εργασίας Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ανά ημέρα για διάστημα 3 ημερών. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με 2 παρτίδες αντιδραστηρίων. Κάθε κατάλογος εργασίας περιείχε 3 αντίγραφα από καθένα από τα δείγματα της σειράς αναπαραγωγιμότητας. Εκατόν οχτώ (108) ξεχωριστά σωληνάρια δειγματος εξετάστηκαν για κάθε δείγμα της σειράς (3 κέντρα x 1 όργανο x 2 χειριστές x 2 παρτίδες x 3 ημέρες x 3 αντίγραφα). Στη μελέτη 2, η εξέταση διεξήχθη εσωτερικά για διάστημα 13 ημερών και εξετάστηκαν συνολικά 162 αντιδράσεις για κάθε δείγμα της σειράς (1 κέντρο x 3 όργανα x 3 χειριστές x 3 παρτίδες x 2 κατάλογοι εργασίας x 3 αντίγραφα).

Τα δείγματα της σειράς περιγράφονται στον Πίνακα 26a και στον Πίνακα 26b, μαζί με μια σύνοψη της συμφωνίας με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για τον HPV 16 και τον HPV 18/45 αντίστοιχα. Ο Πίνακας 27 παρουσιάζει τις τιμές S/CO του αναλύτη HPV 16 και HPV 18/45 στο 2,5ο, 50ο και 97,5ο εκατοστημόριο της κατανομής S/CO. Η μεταβλητότητα S/CO του αναλύτη HPV 16 παρουσιάζεται στον Πίνακα 28 για τη Μελέτη 1 και στον Πίνακα 29 για τη Μελέτη 2 για τα δείγματα της σειράς δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 16. Η μεταβλητότητα S/CO του αναλύτη HPV 18/45 παρουσιάζεται στον Πίνακα 30 για τη Μελέτη 1 και στον Πίνακα 31 για τη Μελέτη 2 για τα δείγματα της σειράς δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 18/45.

Πίνακας 26a: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για HPV 16

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	HPV 16 Αναμενόμενο αποτέλεσμα	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)	
		Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Αρνητικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1 Υψηλώς θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1 Υψηλώς θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)

Πίνακας 26α: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για HPV 16 (συνέχεια)

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	HPV 16 Αναμενόμενο αποτέλεσμα	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)	
		Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2 Χαμηλά θετικό	Θετικό	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3 Χαμηλά θετικό	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2 Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3 Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Κύτταρα HeLa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,006 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραίωση και/ή την κλασματοποίηση.

Πίνακας 26β: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)		
	Αναμενόμενο αποτέλεσμα HPV 18/45	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1 Υψηλώς θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Πίνακας 26b: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για HPV 18/45 (συνέχεια)

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)		
	Αναμενόμενο αποτέλεσμα HPV 18/45	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1 Υψηλώς θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2 Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3 Χαμηλά θετικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2 Χαμηλά θετικό	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3 Χαμηλά θετικό	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα SiHa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα HeLa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κύτταρα MS751 (0,006 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	Αρνητικό	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραιώση και/ή την κλασματοποίηση.

Πίνακας 27: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Εκατοστιαία κατανομή του S/CO του αναλύτη των HPV 16 και HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	Εκατοστημόριο S/CO του αναλύτη HPV 16						Εκατοστημόριο S/CO του αναλύτη HPV 18/45					
	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)			Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)			Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)			Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)		
	2.5ο	50ο	97.5ο	2.5ο	50ο	97.5ο	2.5ο	50ο	97.5ο	2.5ο	50ο	97.5ο
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
Κλινικό δείγμα HPV 16 1 Υψηλώς θετικό	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1 Υψηλώς θετικό	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) - Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) - Υψηλώς θετικά	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
Κλινικό δείγμα HPV 16 2 Χαμηλά θετικό	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Κλινικό δείγμα HPV 16 3 Χαμηλά θετικό	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2 Χαμηλά θετικό	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3 Χαμηλά θετικό	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
Κύτταρα SiHa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
Κύτταρα HeLa (0,001 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
Κύτταρα MS751 (0,006 κύτταρα) Υψηλώς αρνητικό	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 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
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 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
Αρνητικό για HPV 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
Αρνητικό για HPV 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

Πίνακας 28: Μελέτη 1 ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Μεταβλητότητα σήματος αναλύτη HPV 16 για σειρά δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 16

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	N	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ Κέντρα		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 1 Υψηλώς θετικό	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
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) χαμηλά θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) Υψηλώς θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 2 Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 3 Χαμηλά θετικό	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, SD = τυπική απόκλιση

*Δύο δείγματα είχαν μη έγκυρα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 genotype assay και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Πίνακας 29: Μελέτη 2 ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Μεταβλητότητα σήματος αναλύτη HPV 16 για σειρά δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 16

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	N	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ οργάνων		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 1 Υψηλώς θετικό	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
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) χαμηλά θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) Υψηλώς θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 2 Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 16 3 Χαμηλά θετικό	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, SD = τυπική απόκλιση

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Πίνακας 30: Μελέτη 1 ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Μεταβλητότητα σήματος αναλύτη HPV 18/45 για σειρά δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	N	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ Κέντρα		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1 Υψηλώς θετικό	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
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) χαμηλά θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) Υψηλώς θετικά	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
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2 Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3 Χαμηλά θετικό	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, SD = τυπική απόκλιση

*Δύο δείγματα είχαν μη έγκυρα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 genotype assay και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Πίνακας 31: Μελέτη 2 ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Μεταβλητότητα σήματος αναλύτη HPV 18/45 για σειρά δειγμάτων με αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα για HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	N	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ οργάνων		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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 αντίγραφα) Υψηλώς θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1 Υψηλώς θετικό	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
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) υψηλώς θετικά & Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) χαμηλά θετικά	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
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) Χαμηλά θετικά & Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα) Υψηλώς θετικά	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
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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 αντίγραφα) Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2 Χαμηλά θετικό	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
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3 Χαμηλά θετικό	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, SD = τυπική απόκλιση

*Δύο δείγματα είχαν μη έγκυρα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 genotype assay και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Σημείωση: Η εξέταση με μικροοργανισμούς, που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, πραγματοποιήθηκε με το Tigris DTS System. Το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ξεκίνησε να εκτελείται στο Tigris DTS System το 2012. Το 2013, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System. Το Panther System είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το Tigris DTS System. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρες αυτοματισμό εξέτασης νουκλεϊκού οξέος διαγνωστικών προσδιορισμών. Επιλεγμένες εξετάσεις απόδοσης προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο Tigris DTS System χρησιμοποιήθηκαν για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο Panther System.

Η αναλυτική εξειδίκευση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε με συνενωμένα κατάλοιπα κυτταρολογικών δειγμάτων υγρής φάσης ThinPrep, τα οποία αραιώθηκαν σε αναλογία 1:2,9 σε STM (συγκρίσιμα με βιολογικά δείγματα που μεταφέρθηκαν σε σωληνάριο μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima) και ενοφθαλμίστηκαν με καλλιέργεια βακτηρίων, ζυμομύκητες ή μύκητες, με καλλιέργεια ιού ή με μη στοχευόμενα *in vitro* μετάγραφα του HPV. Οι μικροοργανισμοί και οι συγκεντρώσεις της εξέτασης για τις οποίες δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 32. Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ειδικότητα του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα.

Πίνακας 32: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής εξειδίκευσης: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
Βακτήρια			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Μη στοχευόμενοι γονότυποι υψηλού κινδύνου του HPV*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 56	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL

Πίνακας 32: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής εξειδίκευσης: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (συνέχεια)

Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
HPV 33	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 58	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 35	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 59	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 39	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 66	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 51	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 68	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 52	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL		
Ζυμομύκητες/πρωτόζωα			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 ⁶ κύτταρα/mL
Ιοί			
Αδενιοϊός	5,25x10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
Κυτταρομεγαλοϊός	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Ιός απλού έρπητα 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Ιός Epstein-Barr	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /mL	Ιός απλού έρπητα 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Άλλοι μη στοχευόμενοι γονότυποι του HPV*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL		

CFU = Μονάδες σχηματισμού αποικιών, PFU = Μονάδες σχηματισμού πλάκας, TD₅₀ = Δόση μετασχηματισμού 50, TCID₅₀ = Μολυσματική δόση ιστοκαλλιέργειας 50

**In vitro* μετάγραφο που εξετάστηκε.

**Εάν και δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για το *Trichomonas vaginalis*, παρατηρήθηκε παρεμβολή (βλ. παρακάτω).

Η αναλυτική ευαισθησία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσία μικροοργανισμών αξιολογήθηκε με την ίδια σειρά δειγμάτων που περιγράφεται στον Πίνακας 32, η οποία επίσης ενοφθαλμίστηκε με χαμηλή συγκέντρωση κυττάρων SiHa μολυσμένων με HPV (1,6 κύτταρα ανά αντίδραση) και κυττάρων HeLa μολυσμένων με HPV (0,3 κύτταρα/αντίδραση). Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ευαισθησία του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα. Η παρουσία των μικροοργανισμών δεν προκάλεσε παρεμβολή στο Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, με εξαίρεση το *Trichomonas vaginalis* (TV). Η παρεμβολή παρατηρήθηκε όταν το TV υπήρχε σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 3 x 10⁴ κύτταρα/mL.

Παρεμβολή

Σημείωση: Η εξέταση με ουσίες, που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν παρεμβολή για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, πραγματοποιήθηκε με το Tigris DTS System. Το Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ξεκίνησε να εκτελείται στο Tigris DTS System το 2012. Το 2013, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV 16 18/45 genotype assay στο Panther System. Το Panther System είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το Tigris DTS System. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρες αυτοματισμό εξέτασης νουκλεϊκού οξέος διαγνωστικών προσδιορισμών. Επιλεγμένες εξετάσεις απόδοσης προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο Tigris DTS System χρησιμοποιήθηκαν για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο Panther System.

Οι ουσίες που περιγράφονται στον Πίνακα 33 ενοφθαλμίστηκαν ξεχωριστά σε συνενωμένα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένα σε αναλογία 1:2,9 σε STM, στις συγκεντρώσεις που καθορίζονται στον πίνακα. Όλες οι ουσίες εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσία και απουσία καλλιεργημένων κυττάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, 1,6 κύτταρα/αντίδραση και HeLa, 0,3 κύτταρα/αντίδραση). Παρεμβολή παρατηρήθηκε με τα εξής, όταν υπήρχαν σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των καθορισμένων: κολπικά λιπαντικά (που περιέχουν Polyquaternium 15) σε συγκέντρωση 1% w/v, αντιμυκητιασική αλοιφή (που περιέχει τιοκοναζόλη) σε συγκέντρωση 0,03% w/v, βλέννη σε συγκέντρωση 0,3% w/v, ενδοκολπικές ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης προγεστερόνης) σε συγκέντρωση 1% w/v.

Πίνακας 33: Ουσίες που εξετάστηκαν για πιθανή παρεμβολή με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Κατηγορία προϊόντος	Ιδιοσκεύασμα ή τύπος προϊόντος	Υψηλότερη συγκέντρωση που εξετάστηκε και δεν προκάλεσε παρεμβολή στον προσδιορισμό*
Κολπικό λιπαντικό	KY Natural Feeling/Liquid	10% v/v
	up & up (μάρκα της Target) personal lubricant	
	Astroglide**	1% w/v
Σπερματοκτόνο/ Αντισυλληπτικό τζελ	Vaginal Contraceptive Foam (VCF)	10% w/v
	Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Αντιμυκητιασική κρέμα	up & up (μάρκα της Target) miconazole 3	10% w/v
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (μάρκα της Target) Tioconazole 1	0,03% w/v
Κολπική πλύση	Summer's Eve	10% v/v
	up & up (μάρκα της Target)	
Αποσμητικό σπρέι	Summer's Eve Deodorant Spray	10% w/v
	FDS	
Βλέννη	Χοίρεια βλεννίνη	0,3% w/v
Ενδοκολπικές ορμόνες	Estrace Cream (οιστρογόνο)	10% w/v
	Crinone (προγεστερόνη)	1% w/v
Ολικό αίμα***	ολικό αίμα	5% v/v
Λευκοκύτταρα	λευκοκύτταρα	1x10 ⁷ κύτταρα/mL
Διάλυμα πλύσης παγόμορφου οξικού οξέος ^Δ	Παγόμορφο οξικό οξύ + διάλυμα CytoLyt	2,6% v/v

*Συγκέντρωση στο δείγμα εξέτασης, κυτταρολογικό δείγμα υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένο σε αναλογία 1:2.9 σε STM (συγκρίσιμο με βιολογικό δείγμα που μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων Aptima)

**Κολπικό λιπαντικό που περιέχει Polyquaternium 15.

***Το ολικό αίμα προκάλεσε παρεμβολή στον προσδιορισμό σε συγκέντρωση 10% v/v

^ΔΤο διάλυμα πλύσης παγόμορφου οξικού οξέος παρασκευάστηκε με ανάμειξη 1 μέρους παγόμορφου οξικού οξέος και 9 μερών διαλύματος CytoLyt, όπως αναφέρεται στο Εγχειρίδιο λειτουργίας των συστημάτων ThinPrep Systems.

Βιβλιογραφία

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonogo 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. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Μαρτίου 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. Δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ΗΠΑ 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.

Στοιχεία επικοινωνίας και Ιστορικό αναθεωρήσεων



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



Διεύθυνση χορηγού στην Αυστραλία:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Για τη διεύθυνση email και τον αριθμό τηλεφώνου της τεχνικής υποστήριξης και της εξυπηρέτησης πελατών που ισχύουν για κάθε χώρα, επισκεφτείτε τη διεύθυνση www.hologic.com/support.

Αυτό το προϊόν προορίζεται για χρήση μόνο στον τομέα της ανθρώπινης *in vitro* διαγνωστικής.

Σοβαρά περιστατικά που συμβαίνουν σε σχέση με το ιατροτεχνολογικό προϊόν εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα πρέπει να αναφέρονται στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

Τα Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep και Tigris είναι εμπορικά σήματα και/ή εμπορικά σήματα κατατεθέντα της Hologic, Inc. και/ή των θυγατρικών της στις Ηνωμένες Πολιτείες και/ή σε άλλες χώρες.

Τα SUREPATH και PREPSTAIN είναι εμπορικά σήματα της TriPath Imaging, Inc.

Όλα τα άλλα εμπορικά σήματα που εμφανίζονται στο παρόν ένθετο συσκευασίας αποτελούν ιδιοκτησία των αντίστοιχων κατόχων τους.

Αυτό το προϊόν μπορεί να καλύπτεται από ένα ή περισσότερα διπλώματα ευρεσιτεχνίας στις ΗΠΑ, τα οποία παρατίθενται στη διεύθυνση www.hologic.com/patents.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.
AW-22203-1101 Αναθ. 001
2022-09

Ιστορικό αναθεωρήσεων	Ημερομηνία	Περιγραφή
AW-22203 Αναθ. 001	Σεπτέμβριος 2022	<ul style="list-style-type: none"> Δημιουργία οδηγιών χρήσης του Aptima HPV-GT assay AW-22203 Αναθ. 001 με βάση το AW-11504 Αναθ. 010 για την κανονιστική συμμόρφωση με το IVDR. Επικαιροποίηση των πληροφοριών επικινδυνότητας για την ΕΕ Επικαιροποίηση των εξής ενότητων: Γενικές πληροφορίες για τη χρήση για την οποία προορίζεται, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων, Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, Συλλογή και αποθήκευση βιολογικών δειγμάτων, Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται, Υλικά που απαιτούνται και διατίθενται χωριστά και Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System. Επικαιροποίηση του πίνακα 18 και του πίνακα 19 στην ενότητα για την κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με κυτταρολογικά δείγματα υγρής φάσης SurePath. Επικαιροποίηση στοιχείων επικοινωνίας, συμπεριλαμβανομένων των εξής: στοιχεία αντιπροσώπου στην ΕΚ και στην Αυστραλία, σήμανση CE και τεχνική υποστήριξη.