

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

Gebraiksaanwijzing
Voor *in-vitro* diagnostiek
Uitsluitend voor export buiten de VS

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Uitgangspunten van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Eisen voor opslag en verwerking van reagentia	6
Monsterafname en -opslag	6
Panther-systeem	8
Geleverde reagentia en materialen	8
Benodigde maar apart geleverde materialen	10
Testprocedure voor het Panther-systeem	11
Procedurele opmerkingen	13
Kwaliteitscontroleprocedures	14
Testinterpretatie	16
Beperkingen	17
Verwachte resultaten van het Panther System: Prevalentie van hoogrisico HPV mRNA ...	18
Prestaties van de Panther-system assay	19
Literatuur	49
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	50

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Aptima™ HPV 16 18/45 genotype-assay is een *in-vitro* nucleïnezuuramplificatietest voor de kwalitatieve detectie van E6/E7 viraal messenger-RNA (mRNA) van humaan papillomavirus (HPV) 16, 18 en 45 in baarmoederhalsspecimens van vrouwen met een positieve uitslag van de Aptima HPV-assay. De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay kan onderscheid maken tussen HPV 16 en HPV 18 en/of HPV 45, maar maakt geen onderscheid tussen HPV 18 en HPV 45.

De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay kan worden gebruikt om op het Panther System de volgende soorten specimens te testen: baarmoederhalsmonsters verzameld in ThinPrep™ Pap Test-flacons met PreservCyt™-oplossing vóór of na het maken van een uitstrijkje, uitstrijkjes van de baarmoederhals verzameld met de Aptima Set voor afname en transport van deze uitstrijkjes of uitstrijkjes van de baarmoederhals verzameld in SurePath-conserveringsvloeistof.

De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay is geïndiceerd voor gebruik bij routinematige screening op baarmoederhalskanker. Voor vrouwen die positief of negatief testen op HPV-typen 16, 18 of 45, moet het spoedeisende karakter ervan worden bepaald/een vervolgotraject gestart worden conform medisch professionele richtlijnen, conform de beoordeling van de screeningsuitslagen door de zorgverlener, conform de medische geschiedenis van de vrouw en conform andere risicofactoren om het risico op cervicale dysplasie en kanker te bepalen.

Samenvatting en uitleg van de test

Baarmoederhalskanker is een van de meest voorkomende kankervormen bij vrouwen ter wereld. HPV is de etiologische oorzaak van meer dan 99% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.^{1,2,3} HPV is een veelvoorkomend seksueel overdraagbaar DNA-virus dat bestaat uit meer dan 100 genotypen.¹

Het viraal genoom van HPV is een dubbelstrengs, cirkelvormig DNA van circa 7.900 baseparen lengte. Het genoom heeft acht overlappende open leesramen. Er zijn zes vroege (E) genen, twee late (L) genen en één niet getransleerd lang controlegebied. De L1- en L2-genen coderen voor de grote en kleine capsid-eiwitten. De vroege genen reguleren de virale replicatie van HPV. De E6- en E7-genen van hoogrisico HPV-genotypen zijn bekende oncogenen. Eiwitten van expressie van polycistronisch E6/E7-mRNA veranderen de functies van cellulair p53 en retinoblastoma-eiwit, wat leidt tot verstoring van controle van de celcyclus en tot instabiliteit van het celgenoom.^{1,4}

Veertien HPV-genotypen als pathogeen of als hoogrisico beschouwd voor de progressie van voorstadia van baarmoederhalskanker.⁵ Meerdere onderzoeken hebben genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68 in verband gebracht met progressie van de ziekte.^{2,6,7} Vrouwen met een persistente infectie met een van deze typen van ernstige cervicale dysplasie of baarmoederhalskanker^{5,8}

Onderzoeken hebben aangetoond dat verschillende typen hoogrisico HPV verschillende risiconiveaus op het ontwikkelen van ernstige dysplasie of baarmoederhalskanker met zich meebrengen. Wereldwijd zijn HPV-typen 16, 18 en 45 in verband gebracht met ongeveer 80% van alle gevallen van invasieve baarmoederhalskanker.^{7,10} Deze drie typen worden aangetroffen in 75% van alle plaveiselcelcarcinomen, waarbij type 16 verantwoordelijk is voor het grootste deel (85%) van deze infecties. Bij adenocarcinomen worden in 80-94% van de gevallen HPV-typen 16, 18 en 45 gevonden, waarbij type 18 en 45 verantwoordelijk zijn voor bijna de helft van deze infecties.^{7,10} De aanwezigheid van HPV-type 18 in het vroege stadium van baarmoederhalskanker is in verband gebracht met een slechte prognose.¹¹ De aanwezigheid van HPV-type 18 en 45 in precancereuze laesies is ondergerapporteerd, wat kan worden veroorzaakt door de aanwezigheid van occulte laesies in het baarmoederhalskanaal die met colposcopische onderzoek niet worden bereikt.¹² Bij vrouwen die zijn geïnfecteerd met HPV type 16 en/of 18 is het cumulatieve risico op het ontwikkelen van een voorstadium van baarmoederhalskanker 10 maal hoger dan het risico op de ontwikkeling van een ziekte door andere hoogrisico typen.^{13,14,15}

Uitgangspunten van de procedure

De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay bestaat uit drie hoofdstappen die in één reageerbuis plaatsvinden: zuivering, amplificatie door transcriptiegedemedieerde amplificatie (Transcription-Mediated Amplification, TMA)¹⁶ en detectie van de amplificatieproducten (amplicon) met het hybridisatieprotectieassay (Hybridization Protection Assay, HPA).¹⁷ De assay omvat een interne controle (IC) om te controleren op de zuivering, amplificatie en detectie van nucleïnezuur en op fouten van de gebruiker of het instrument.

De monsters worden verzameld in of overgebracht naar een reageerbuis met monstetransportmedium (Specimen Transport Media, STM) dat de cellen lyseert, het mRNA vrijmaakt en beschermt tegen afbraak tijdens de opslag. Wanneer de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay wordt uitgevoerd, wordt het doel-mRNA van het monster geïsoleerd met zuiveringsoligomeren die aan magnetische microdeeltjes zijn gekoppeld. De zuiveringsoligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de HPV- en mRNA-doelmoleculen, gekoppeld aan een reeks deoxyadenosine-residuen. Tijdens de hybridisatiestap binden de sequenties-specifieke gebieden van de zuiveringsoligomeren aan specifieke gebieden van de HPV-mRNA-doelmolecuul. Het complex van zuiveringsoligomeer en doelmolecuul wordt vervolgens uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuursverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinmoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes worden, samen met de hieraan gebonden HPV-mRNA-doelmoleculen, met magneten naar de kant van de reageerbuis getrokken en de supernatant wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstermatrix te verwijderen die amplificatie-inhibitoren kunnen bevatten.

Nadat de zuivering voltooid is, wordt het HPV-mRNA met TMA geamplificeerd met TMA, een transcriptiegebaseerde methode voor amplificatie van nucleïnezuren, die gebruik maakt van twee enzymen: MMLV reverse transcriptase en T7 RNA-polymerase. Het reverse transcriptase wordt gebruikt om een DNA-kopie van het doelwit mRNA-sequentie te genereren die een promotor sequentie voor T7 RNA-polymerase bevat. Via T7 RNA-polymerase worden meerdere kopieën van RNA-amplicon aangemaakt op basis van het DNA-kopiesjabloon.

De detectie van het amplicon komt tot stand met HPA, gebruik makend van enkelstrengige nucleïnezuurtests met chemiluminescerende labels die complementair zijn aan het amplicon. De gelabelde nucleïnezuurtests hybridiseren specifiek tot het amplicon. Het selectiereagens maakt een onderscheid tussen gehybridiseerde en ongehybridiseerde monsters door het label op ongehybridiseerde monsters te deactiveren. Tijdens de detectiestap wordt uitgestraald licht van de gelabelde RNA-DNA-hybriden in een luminometer gemeten als fotonsignalen die relatieve lichteenheden (Relative Light Units, RLU) worden genoemd. De definitieve assay-resultaten worden geïnterpreteerd op basis van het signal-to-cutoff (S/CO) van de analyt.

Aan elke reactie wordt een IC toegevoegd via de zuiveringsreagens (Target Capture Reagent). De IC bewaakt de stappen voor zuivering, amplificatie en detectie van de assay. Om onderscheid te maken tussen de HPV-signalen en het IC-signaal wordt de methode van de dubbele-kinetiekassay (Dual Kinetic Assay, DKA) gebruikt.¹⁸ Het IC- en HPV 16- amplicon worden gedetecteerd met een probe met een snelle kinetieke van lichtemissie (flasher). Het IC-signaal in elke reactie wordt van het HPV 16-signaal onderscheiden door de mate van de lichtemissie. Amplicons die specifiek zijn voor HPV 18 en 45 worden gedetecteerd met probes met een relatief langzamere kinetiek van lichtemissie (glower).

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De SSP (Summary of Safety and Performance [Samenvatting van veiligheid en prestaties]) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (Basic UDI-DI). Raadpleeg de Basic Unique Device Identifier (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK** om de SSP voor de Aptima HPV 16 18/ 45-assay te vinden.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro* diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Raadpleeg de *Gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion-systeem* voor aanvullende specifieke waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de instrumenten.

Met betrekking tot het laboratorium

- D. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- E. Pas de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor laboratoria toe. Eet, drink en rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het verwerken van monsters en reagentia. Was de handen grondig na het verwerken van monsters en reagentia.
- F. **Waarschuwing: Irriterende en bijtende stoffen:** voorkom contact van Auto Detect 2 met huid, ogen en slijmvliezen. Als deze vloeistof met huid of ogen in contact komt, wast u het getroffen gebied met water. Als deze vloeistof wordt gemorst, moet het gemorste materiaal met water worden verdund voordat het droog wordt geveegd.
- G. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Raadpleeg de *Testprocedure voor het Panther-systeem* voor meer informatie.

Met betrekking tot het specimen

- H. Zorg dat de monsters worden verzonden en opgeslagen onder de juiste temperaturomstandigheden om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de monsters is niet onderzocht onder andere verzend- en opslagomstandigheden dan de aanbevolen omstandigheden.
- I. De uiterste gebruiksdatums die vermeld zijn op de kits voor monsterafname en -overdracht hebben betrekking op de verzendlocatie, en niet op de testfaciliteit. Monsters die worden verzameld/overgebracht voorafgaand aan deze uiterste gebruiksdatums zijn geldig voor tests, op voorwaarde dat zij zijn worden getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de juiste bijsluiters, zelfs als deze uiterste gebruiksdatums zijn verstreken.
- J. De monsters kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van deze assay. De directeur van het laboratorium moet de juiste hanterings- en verwijderingsmethoden vaststellen. Deze procedure mag alleen worden uitgevoerd door personeel dat voldoende is opgeleid in het omgaan met besmettelijke materialen.
- K. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Zorg ervoor dat monsters niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet over open buizen af. Vervang uw handschoenen als deze met een monster in contact komen.
- L. Bij doorprikken kan er onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit reageerbuisdoppen komen. Raadpleeg de *Testprocedure voor het Panther-systeem* voor meer informatie.
- M. ThinPrep vloeistofcytologiemonsters Aptima baarmoederhalsmonsternamen en -transport (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) moeten worden afgekeurd als er een monsternameninstrument in het monsterbuisje is achtergebleven.
- N. SurePath-vloeistofcytologiemonsters moeten worden afgekeurd als er geen monsternameninstrument in de flacon aanwezig is.

Met betrekking tot de assay

- O. Reagentia moeten worden opgeslagen bij de aangegeven temperaturen. Gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia kan de uitslag van de assay negatief beïnvloeden.
- P. Voorkom microbiële en ribonuclease besmetting van reagentia.
- Q. Gebruik geen kits nadat de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- R. Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia of kalibratoren uit kits met verschillende partijnummers.
- S. Aptima Assay-vloeistoffen en Auto Detect-reagentia maken geen deel uit van de hoofdpartij; elke partij kan worden gebruikt.
- T. Voor nauwkeurige assayresultaten moeten de assayreagentia goed worden gemengd.
- U. Tips met hydrofobe afsluitingen moeten worden gebruikt.
- V. Enkele reagentia van deze kit zijn geëtiketteerd met risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: *Gevarencommunicatie vindt plaats volgens de classificaties in EU-veiligheidsinformatiebladen (VIB's). Informatie over gevaarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in de regio-specifieke SDS (VIB) in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologicsds.com. Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op www.hologic.com/package-inserts.*

Europese gevaareninformatie	
	<p>Selectiereagens BOORZUUR 1– 5%</p> <p>WAARSCHUWING H315 – Veroorzaakt huidirritatie</p>
—	<p>Zuiveringsreagens HEPES 5 – 10% EDTA 1 – 5% LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
—	<p>Amplificatiereagens HEPES 25 – 30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
—	<p>Enzymreagens HEPES 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>

Probereagens

LAURYL SULFAAT LITHIUM ZOUT 35-40%

SUCCINAATZUUR 10 – 15%

LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 10 - 15%

H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen

P273 – Voorkom lozing in het milieu

P280 – Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen

Eisen voor opslag en verwerking van reagentia

Gebruik de reagentia niet na het verstrijken van de uiterste gebruiksdatum die op de flacon vermeld is. Zie hieronder voor aanvullende opslaginstructies.

A. De volgende reagentia worden bij ontvangst opgeslagen bij 2 °C tot 8 °C (gekoeld):

HPV 16 18/45 amplificatiereagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 probereagens

HPV 16 18/45 interne controle-reagens

HPV 16 18/45 positieve kalibratoren en HPV 16 18/45 negatieve kalibratoren

B. De volgende reagentia worden opgeslagen bij 15 °C tot 30 °C (kamertemperatuur):

HPV 16 18/45 amplificatiereconstitutieplossing

HPV 16 18/45 enzymreconstitutieplossing

HPV 16 18/45 probereconstitutieplossing

HPV 16 18/45 zuiveringsreagens

HPV 16 18/45 selectiereagens

C. Na reconstitutie zijn de volgende reagentia gedurende 30 dagen stabiel bij opslag op 2 °C tot 8 °C:

HPV 16 18/45 amplificatiereagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 probereagens

D. Het werksuiveringsreagens CT (wTCR) is bij opslag op 15 °C tot 30 °C gedurende 30 dagen stabiel. Niet koelen.

E. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR na 30 dagen weg of, indien eerder, na de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij.

F. De Aptima HPV 16 18/45-reagentia voor genotype-assays zijn stabiel gedurende 72 uur wanneer ze aan in het Panther System worden opgeslagen.

G. Het sondereagens en het gereconstitueerde sondereagens zijn lichtgevoelig. Bewaar de reagentia afgeschermd van het licht.

H. **De reagentia mogen niet worden ingevroren.**

Monsterafname en -opslag

A. Afname en verwerking van monsters

Specimens van ThinPrep-vloeistofcytologie

1. Neem baarmoederhalsmonsters af in ThinPrep-flacons met PreservCyt-oplossing volgens de aanwijzingen van de fabrikant en met monsternamen-instrumenten van het bezem-type of een cytoborstel/spatel.

2. Voorafgaand aan of na verwerking met ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor met Autoloader of ThinPrep Genesis Processor, brengt u 1 ml van het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster over in een Aptima-monsteroverdrachtbuisje (Specimen Transfer Tube) volgens de bijsluiter van de Aptima-monsteroverdrachtkit (Specimen Transfer Kit).

SurePath-vloeistofcytologiemonsters

1. Neem een SurePath-vloeistofcytologiemonster af volgens de gebruiksaanwijzing van het SurePath Pap-test- en/of PrepStain-systeem.
2. Breng het SurePath-vloeistofcytologiesmonster over naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje volgens de instructies in de bijsluiter van de Aptima-monsteroverdrachtkit.

Aptima baarmoederhalsmonsternamen en -transportkit monsters

Neem het monster af volgens de gebruiksaanwijzing van de CSCT-kit.

B. Transport en opslag van voorafgaand aan tests

Specimens van ThinPrep-vloeistofcytologie

1. Breng de ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens over bij 2 °C tot 30 °C.
2. Monsters moeten binnen 105 dagen na de afname worden overgebracht naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje.
3. Voorafgaand aan overdracht moeten ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens bij 2 °C tot 30 °C worden bewaard, met niet meer dan 30 dagen bij een temperatuur boven 8 °C.
4. ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens die naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje zijn overgebracht, kunnen gedurende maximaal 60 dagen worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C.
5. Als langer bewaren nodig is, kan het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster of het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster verdund in het monsteroverdrachtbuisje maximaal 24 maanden bij -20 °C tot -70 °C worden bewaard.

SurePath-vloeistofcytologiemonsters

1. Breng de SurePath-vloeistofcytologiemonsters over bij 2 °C tot 25 °C.
2. Monsters moeten binnen 7 dagen na de afname worden overgebracht naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje.
3. Voorafgaand aan overdracht moeten SurePath-vloeistofcytologiemonsters worden opgeslagen bij 2 °C tot 25 °C.
4. SurePath-vloeistofcytologiemonsters die naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje zijn overgebracht, kunnen gedurende maximaal 7 dagen worden bewaard bij 2 °C tot 25 °C.
5. Overgebrachte SurePath-monsters moeten voorafgaand aan het testen met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay worden behandeld met de Aptima-overdracht oplossing. Behandelde monsters kunnen tot 17 dagen voor het testen met de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay worden bewaard bij 2°C tot 8°C. Raadpleeg de bijsluiter van de Specimen Transfer Kit voor verdere instructies.

Aptima baarmoederhalsmonsternamen en -transportkit monsters

1. Breng monsters over en bewaar ze gedurende maximaal 60 dagen bij 2 °C tot 30 °C.
2. Als langer bewaren nodig is, kunnen overdrachtskit-monsters maximaal 24 maanden bij -20 °C tot -70 °C worden bewaard.

C. Monsteropslag na testen

1. Monsters waarop een assay is uitgevoerd, moeten rechttop in een rek worden bewaard.
2. De monsterbuisjes moeten worden afgedekt met nieuw, schoon plastic of folie.
3. Als monsters waarop de assay is uitgevoerd bevroren of verzonden moeten worden, verwijder dan de doorprikbare dop en plaats een nieuwe, niet-doorprikbare op de monsterbuisjes. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de gespecificeerde temperaturen behouden blijven. Voordat de doppen van monsterbuisjes die eerder zijn getest en van een nieuwe dop voorzien worden, moeten de buisjes gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van het buisje te brengen.

Opmerking: De monsters moeten volgens de toepasselijke lokaal nationale, internationale en regionale transportvoorschriften worden vervoerd.

Panther-systeem

Geleverde reagentia en materialen

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, 100 tests (3 dozen) cat.nr. 303236

Kalibratoren kunnen afzonderlijk worden aangeschaft. Zie de afzonderlijke catalogusnummers van dozen hieronder.

Gekoelde doos Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay (na ontvangst bewaren bij 2°C tot 8°C)

Symbol	Component	Aantal
A	HPV 16 18/45 amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flacon
E	HPV 16 18/45 enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met < 10% vulreagens.</i>	1 flacon
P	HPV 16 18/45 probereagens <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-probes (< 500 ng/flacon) gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon
IC	HPV 16 18/45 interne controle-reagens <i>Niet-besmettelijk RNA-transcript in gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon

Doos op kamertemperatuur Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay (na ontvangst bewaren bij 15 °C tot 30 °C)

Symbol	Component	Aantal
AR	HPV 16 18/45 amplificatiereconstitutieoplossing <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 flacon
ER	HPV 16 18/45 enzymreconstitutieoplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 flacon
PR	HPV 16 18/45 probereconstitutieoplossing <i>Met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon
S	HPV 16 18/45 selectiereagens <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 flacon
TCR	HPV 16 18/45 zuiveringsreagens <i>Gebufferde oplossing met vastefase- en zuiveringsoligomeren (< 0,5 mg/ml).</i>	1 flacon
	Reconstitutiekragen	3
	Streepjescodeblad hoofdpartij	1 blad

Doos met kalibratoren Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay (cat.nr. 303235)
(na ontvangst bewaren bij 2°C tot 8°C)

Symbol	Component	Aantal
PCAL1	HPV 16 18/45 Positieve kalibrator 1 <i>Niet-besmettelijk HPV 18 in-vitro transcript bij 750 kopieën per ml in een gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flessen
PCAL2	HPV 16 18/45 Positieve kalibrator 2 Niet-besmettelijk HPV 16 in-vitro transcript bij 1000 kopieën per ml in een gebufferde oplossing met < 5% detergens.	5 flessen
NCAL	HPV 16 18/45 Negatieve kalibrator <i>Gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flessen

Benodigde maar apart geleverde materialen

Opmerking: Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer vermeld, tenzij ze op andere wijze zijn gespecificeerd.

	Cat.nr.
Panther System	303095
Panther-runkit	303096
<i>Aptima-assayvloeistofkit</i> (Vloeistoffenpakket: Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid en Aptima Oil Reagent)	303014
<i>Aptima auto detect kit</i>	303013
<i>Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)</i>	104772-02
<i>Panther Waste Bag Kit (afvalzakpakket)</i>	902731
<i>Panther Waste Bin Cover (afvalbakdeksel)</i>	504405
Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie en voor eenmalig gebruik.	901121 (10612513 Tecan)
<i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit)	301154C
Aptima-monsteroverdrachtkit – afdrukbaar	PRD-05110
Aptima Cervix specimenafname- en transportkit	302657
Aptima doorprikbare doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103.036A
Reservedoppen voor kits van 100 tests:	
<i>Amplificatiereagens- en probereagens-reconstitutieplossingen</i>	CL0041
<i>Enzymreagens-reconstitutieplossing</i>	CL0041
<i>TCR en selectiereagens</i>	501604
Bleekmiddel, 5% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Poederloze wegwerphandschoenen	—
Laboratoriumtafellaken met plastic achterkant	—
Pluisvrije doekjes	—
Pipet	—
Aptima overdracht oplossing-kit (alleen voor SurePath-monsters)	303658

Optionele materialen

	Cat.nr.
Bleekversterker voor reiniging	302101

Testprocedure voor het Panther-systeem

Opmerking: Raadpleeg de gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion-systeem voor aanvullende informatie over procedures met het Panther-systeem.

A. Voorbereiding werkgebied

Reinig de werkoppervlakken waar reagentia en monsters zullen worden bereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het bankoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, plastic-houdende absorberende laboratorium-bankhoezen.

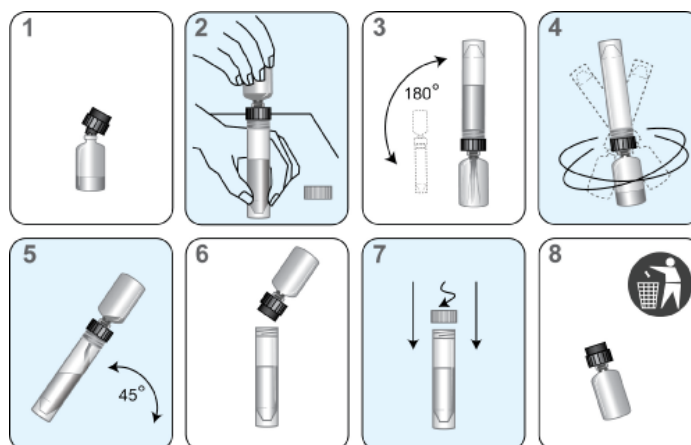
B. Voorbereiding van de reagens een nieuwe kit

Opmerking: Reagensconstitutie moet voorafgaand aan gebruik van het Panther-systeem worden uitgevoerd.

1. Om amplificatie-, enzym- en sondereagens te reconstitueren, mengt u de flessen gevriesdroogde reagens met de reconstitutieoplossing. Als de reconstitutieoplossingen in de koelkast zijn bewaard, moeten ze vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
 - a. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Controleer of de labels op de reconstitutieoplossing en het reagens dezelfde kleur hebben voordat de reconstitutiekraag wordt bevestigd.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open het gevriesdroogde reagensflesje en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 1).
 - d. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - e. Terwijl u de oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de fles (Afbeelding 1, stap 2).
 - f. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in het glazen flesje (Afbeelding 1, stap 3).
 - g. Meng de oplossing in de fles door voorzichtig te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de fles (Afbeelding 1, stap 4).
 - h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze naar een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
 - i. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 6).
 - j. Zet de dop weer op de fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 1, stap 7).
 - k. Gooi de reconstitutiekraag en de flacon weg (Afbeelding 1, stap 8).

Waarschuwing: Voorkom schuimvorming bij reconstitutie van reagentia. Schuim verstoort detectie van het vloeistofpeil in het Panther-systeem.

Opmerking: Meng de amplificatie-, enzym-, probe- en selectiereagens grondig door ze voorzichtig om te keren voordat u in het systeem laadt. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.



Afbeelding 1. Reconstitutieproces van het Panther-systeem

2. De werkzuiveringsreagens (wTCR) bereiden:
 - a. Combineer de juiste flessen met TCR en IC.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia in de kit met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met intern controlereagens en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met interne controlereagens.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.
 - g. Gooi de IC-fles en de dop weg.
 - h. Er kan zich precipitaat vormen in het wTCR, wat foutieve resultaten kan geven vanwege volumeverificatiefouten. U kunt het precipitaat oplossen door het wTCR maximaal 90 minuten te verwarmen tot 42 °C tot 60 °C. Laat de wTCR equilibreren tot kamertemperatuur vóór gebruik. Niet gebruiken als precipitaat aanhoudt.
3. De selectiereagens bereiden
 - a. Controleer het partijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de selectiereagens tot de kit behoort.
 - b. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij 60 °C ± 1 °C om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.

Opmerking: Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

- C. Bereiding van reagentia voor eerder gereconstitueerde reagentia
 1. Eerder gereconstitueerde amplificatie-, enzym- en sondereagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voordat u met de assay begint.
 2. Als gereconstitueerd sondereagens precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de reagens dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 60 °C. Niet gebruiken in geval van neerslag of troebelheid.
 3. Als de wTCR precipitaat bevat, verwarm de wTCR bij 42 °C tot 60 °C gedurende maximaal 90 minuten. Laat de wTCR equilibreren tot kamertemperatuur vóór gebruik. Niet gebruiken als precipitaat aanhoudt.

4. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.
5. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
6. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem herkent flessen die overmatig gevuld zijn en weigert deze.

D. Behandeling van de monsters

1. Laat de monsters (kalibratoren, specimens en door de gebruiker geleverde externe kwaliteitscontrolemonsters) op kamertemperatuur komen voordat u deze verwerkt.
2. **Meng de monsters niet met een vortexmixer.**
3. Inspecteer samplebuizen voordat u deze in het samplerek plaatst. Als een monsterbuisje bellen bevat of een kleiner volume dan doorgaans het geval is, centrifugeert u het buisje 5 minuten op 420 RCF om ervoor te zorgen dat er geen vloeistof meer in de dop zit.

Opmerking: Als stap 3 niet wordt gevolgd, kan dit ertoe leiden dat vloeistof uit het buisje komt.

E. Voorbereiding van het systeem

Stel het systeem in volgens de instructies in de *Panther/Panther Fusion-systeem Gebruikershandleiding* en de het onderstaande deel met *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.

Procedurele opmerkingen

A. Kalibratoren

1. Voor een goede werking met de Aptima HPV 16 18/45 genotype assay-software op het Panther System, zijn twee replicates van de negatieve kalibrator en elke positieve kalibrator vereist. Plaats één buisje in een willekeurige rij in het monstercompartiment op het Panther-systeem. Specimens worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. Positieve en negatieve kalibratoren worden op dat moment door het Panther-systeem verwerkt.
 - b. Geldige resultaten voor de kalibratoren worden in het Panther-systeem geregistreerd.
2. Wanneer de kalibratorbuisjes zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen monsters voor tot maximaal 24 uur met de bijbehorende assayreagenskit worden verwerkt, behalve in de volgende gevallen:
 - a. De kalibratoren zijn ongeldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het Panther-systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft zijn stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Als geprobeerd wordt om meer dan twee replicaties uit een kalibratorbuisje te kalibreren, dan kan dit leiden tot fouten wegens onvoldoende volume.

B. Temperatuur

Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als 15 °C tot 30 °C .

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

Kwaliteitscontroleprocedures

A. Criteria geldigheid run

De software stelt automatisch de geldigheid van de run vast. De software maakt een run ongeldig onder een van de volgende omstandigheden:

- Meer dan één ongeldig negatief kalibrator-replicaat.
- Meer dan één ongeldig positief kalibrator 1-replicaat.
- Meer dan één ongeldig positief kalibrator 2-replicaat.
- Meer dan 1 van de 6 ongeldige kalibrator-replicaties gecombineerd.

Het resultaat van een run kan door een gebruiker ongeldig worden verklaard als technische, bedienings- of instrumentproblemen zijn waargenomen en gedocumenteerd tijdens de uitvoering van de assay.

Een ongeldige run moet worden herhaald. Afgebroken runs moeten worden herhaald.

B. Criteria voor acceptatie kalibrator

De onderstaande tabel bevat definieert de RLU-criteria voor de replicaties van de negatieve en positieve kalibrator.

	Panther System
Negatieve kalibrator	
18/45 RLU	≥ 0 en ≤ 60.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 75.000 en ≤ 300.000 RLU
Positieve kalibrator 1	
18/45 RLU	≥ 800.000 en $\leq 2.200.000$ RLU
IC/16 RLU	≤ 475.000 RLU
Positieve kalibrator 2	
18/45 RLU	≤ 115.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 625.000 en $\leq 4.000.000$ RLU

C. IC-cutoff

De cutoff van de IC wordt bepaald op basis van het IC/16 analytsignaal van de geldige negatieve kalibratorreplicaties.

$$\text{IC-cutoff} = 0,5 \times [\text{gemiddelde IC/16 RLU van de geldige negatieve kalibrator-replicaties}]$$

D. Analyt 16-cutoff

De analytcutoff voor HPV 16 wordt bepaald op basis van het IC/16 RLU-signaal van geldige negatieve kalibratorreplicaties en geldige positieve kalibrator 2-replicaties.

$$\text{Analyt 16-cutoff} = \begin{matrix} 2 \times [\text{gemiddelde IC/16 RLU van de geldige negatieve kalibratorreplicaties}] + \\ 0,1 \times [\text{gemiddelde IC/16 RLU van de geldige positieve kalibrator 2-replicaties}] \end{matrix}$$

E. Analyt 18/45-cutoff

De analyt-cutoff voor HPV 18/45 wordt bepaald op basis van het 18/45 RLU-signaal van geldige negatieve kalibratorreplicaties en geldige positieve kalibrator 1-replicaties.

$$\text{Analyt 18/45-cutoff} = \begin{matrix} 1 \times [\text{gemiddelde 18/45 RLU van de geldige negatieve kalibratorreplicaties}] + \\ 0,18 \times [\text{gemiddelde 18/45 RLU van de geldige positieve kalibrator 1-replicaties}] \end{matrix}$$

F. Analyt 16 signaal-cutoff-verhouding (S/CO).

De analyt S/CO voor HPV 16 wordt vastgesteld op basis van het IC/16 RLU-sigitaal van het testmonster en de analyt 16 cutoff voor de run.

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

G. Analyt 18/45 signaal-cutoff-verhouding (S/CO)

De analyt S/CO voor HPV 18/45 wordt vastgesteld op basis van het 18/45 RLU-sigitaal van het testmonster en de analyt 18/45-cutoff voor de run.

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

Testinterpretatie

Testresultaten worden automatisch bepaald door de assaysoftware. Een testresultaat kan negatief zijn voor zowel HPV 16 als HPV 18/45, negatief voor HPV 16 en positief voor HPV 18/45, positief voor HPV 16 en negatief voor HPV 18/45, positief voor zowel HPV 16 als HPV 18/45 of kan ongeldig zijn zoals bepaald door de in de onderstaande tabel vermelde IC RLU- en S/CO-verhoudingen. Testresultaten kunnen ook ongeldig zijn omdat andere parameters buiten het normale verwachte bereik vallen (zoals een abnormale vorm van de kromme). In geval van ongeldige resultaten moet de test worden herhaald.

Monsters van de CSCT-kit mogen worden verdund tegen mogelijke remmende stoffen. Verdun 1 deel van het ongeldige monster in 8 delen monstertransportmedium (de oplossing in buisjes van de CSCT-kit); bijv. 560 µl monster in een nieuw CSCT-kit buisje met 4,5 ml monsteroverdrachtmedium. Kantel het verdunde monster voorzichtig om het te mengen; voorkom schuimvorming. Test het verdunde monsters volgens de standaard assayprocedure.

Opmerking: Verdun ongeldige verdunde monsters niet verder. Als een verdund monster een ongeldig resultaat geeft, moet u een nieuw monster van de patiënt verkrijgen.

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayresultaat	Criteria
Negatief - 16 Negatief - 18/45	<i>IC/HPV 16 RLU \geq IC-cutoff en HPV 16 S/CO $<$ 1,00 en HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00</i>
Negatief - 16 Positief - 18/45	<i>HPV 16 S/CO $<$ 1,00 en HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 en HPV 18/45 RLU \leq 3.000.000</i>
Positief - 16 Negatief - 18/45	<i>HPV 16 S/CO \geq 1,00 en IC/HPV 16 RLU \leq 4.000.000 en HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00</i>
Positief - 16 Positief - 18/45	<i>HPV 16 S/CO \geq 1,00 en IC/HPV 16 RLU \leq 4.000.000 en HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 en HPV 18/45 RLU \leq 3.000.000</i>
Ongeldig	<i>HPV 16 S/CO $<$ 1,00 en HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 en IC/HPV 16 RLU $<$ IC-cutoff of IC/HPV 16 RLU $>$ 4.000.000 of HPV 18/45 RLU $>$ 3.000.000</i>

Beperkingen

- A. Andere monstertypen dan in het beoogd gebruik aangegeven, zijn niet beoordeeld.
- B. De werking van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay is niet onderzocht voor personen die gevaccineerd zijn tegen HPV.
- C. De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay is niet beoordeeld voor gevallen van vermoed seksueel misbruik.
- D. De prevalentie van HPV-infectie in een populatie kan invloed hebben op de werking. Positieve voorspellende waarden nemen af bij het testen van populaties met een lage prevalentie of personen zonder infectierisico.
- E. ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens die na preparatie van het ThinPrep Paptest-uitstrijkje minder dan 1 ml bevatten, worden beschouwd als onvoldoende voor de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.
- F. Testresultaten kunnen worden beïnvloed door een onjuiste afname, opslag of verwerking van monsters.
- G. De interne controle wordt gebruikt voor het controleren van de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van de assay. Deze is niet bedoeld om te controleren of de monstername van baarmoederhalsmonsters voldoende is.
- H. Een negatief resultaat van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay sluit de mogelijkheid van cytologische afwijkingen of toekomstige of onderliggende CIN2, CIN3 of kanker niet uit.
- I. De resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay zijn kwalitatief. Er kan daarom geen correlatie worden vastgesteld tussen de sterkte van een positief assaysignaal en het expressieniveau van mRNA in een monster.
- J. Detectie van hoogrisico HPV-mRNA (typen 16, 18 en 45) is afhankelijk van het aantal kopieën in het monster en kan worden beïnvloed door monsternamemethoden, patiëntfactoren, het infectiestadium en de aanwezigheid van storende stoffen.
- K. Infectie met HPV is geen indicator van cytologische HSIL of een onderliggende hoge CIN-waarde, en betekent niet dat zich CIN2, CIN3 of kanker zal ontwikkelen. De meeste vrouwen die zijn geïnfecteerd met één of meer typen hoogrisico-HPV ontwikkelen geen CIN2, CIN3 of kanker.
- L. De volgende producten kunnen de prestaties van de assay beïnvloeden als deze in testmonsters aanwezig zijn in grotere concentraties dan gespecificeerd: vaginale glijmiddelen (die Polyquaternium 15 bevatten) in een gehalte van 1% g/v, antischimmelcrème (die tioconazol bevat) in een gehalte van 0,03% g/v, slijm in een gehalte van 0,3% g/v, intravaginale hormonen (die progesteron bevatten) in een gehalte van 1% g/v, Trichomonasvaginalis in een hoeveelheid van 3×10^4 cellen/ml.
- M. Hoge concentraties HPV 45 kunnen het vermogen van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay om de aanwezigheid van lage gehalten HPV 16 te detecteren.
- N. De effecten van andere potentiële variabelen, zoals vaginale afscheiding, tampongebruik, douchen enz. en van monsternamevariabelen is niet beoordeeld.
- O. Gebruik van dit product kan worden beperkt tot personeel dat opgeleid is in het gebruik van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.
- P. Kruisbesmetting van monsters kan fout-positieve resultaten opleveren. In een niet-klinisch onderzoek is vastgesteld dat het overdrachtpercentage van de Aptima 16 18/45 HPV genotype-assay op het Panther-systeem 0,19% is.
- Q. De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay moet worden geïnterpreteerd in combinatie met andere laboratorium- en klinische gegevens die voor de arts beschikbaar zijn.

Verwachte resultaten van het Panther System: Prevalentie van hoogrisico HPV mRNA

De prevalentie van infectie met hoogrisico HPV varieert sterk en wordt door meerdere factoren beïnvloed, waarbij leeftijd de grootste invloed heeft. In veel onderzoeken is de prevalentie van HPV onderzocht op basis van de detectie van HPV-DNA, maar weinig onderzoeken rapporteren over prevalentie op basis van de detectie van oncogeen HPV-mRNA. Vrouwen uit diverse klinische locaties (n=18) met die een brede geografische spreiding en diverse populatie vertegenwoordigen (10 staten binnen de VS), werden opgenomen in een prospectief klinisch onderzoek, dat bekend staat als het CLEAR-onderzoek, voor evaluatie van de Aptima HPV-assay, dat 14 typen hoogrisico HPV detecteert. De monsters van de vrouwen met positieve resultaten van de Aptima HPV-assay, werden in een afzonderlijk klinisch onderzoek geëvalueerd op drie testlocaties met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem. De prevalentie van HPV 16, 18, en 45, evenals de overige 11 typen hoogrisico HPV die in klinische onderzoek zijn waargenomen, werden op basis van de resultaten van testen met de Aptima HPV assay en de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem globaal gecategoriseerd per leeftijdsgroep en per testlocatie. Een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem wijst erop dat geen van de 14 typen hoogrisico HPV aanwezig is, en werd ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem. De resultaten worden in Tabel 1 weergegeven voor de populatie met atypische plaveiselcellen van onbepaalde betekenis (ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) en voor de populatie die negatief was voor intra-epitheellaesie of maligniteit (NILM: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy).

Tabel 1: Prevalentie hoogrisico HPV-mRNA per leeftijdsgroep, testlocatie en alles gecombineerd

	Positiviteit % (x/n)							
	ASC-US-populatie (≥ 21 jaar)				NILM-populatie (≥ 30 jaar)			
	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	11 andere HR* Pos	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	11 andere HR* Pos
Alles	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)
Leeftijdsgroep (jaar)								
21 tot 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
30 tot 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)
Testlocatie**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3.610)	0,4 (16/3.610)	<0,1 (1/3.610)	3,6 (130/3.610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3.614)	0,4 (15/3.614)	0 (0/3.614)	3,6 (130/3.614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3.615)	0,5 (18/3.615)	0 (0/3.615)	3,6 (131/3.615)

N/A = niet van toepassing, HR = hoogrisico, Pos = positief

Opmerking: Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

*HPV-typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68

** In de NILM-populatie, werden niet alle subjecten met negatief resultaat van het Aptima HPV assay op het Panther System getest met de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay op het Panther System. Voor de analyse per testlocatie werden de resultaten voor deze vrouwen willekeurig toegewezen aan één van de 3 testlocaties.

Prestaties van de Panther-system assay

De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd in 2012 voor het Tigris DTS-systeem geïntroduceerd. In 2013 werd de indicatie uitgebreid voor gebruik van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op Panther-systeem. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietests van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

Opzet klinisch onderzoek Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens

De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem werd beoordeeld met behulp van monsters voor doorverwijzingen van vrouwen die hiervoor toestemming hadden gegeven in het kader van de prospectieve, multicenter-klinische studie die bekend is als het CLEAR-onderzoek.

CLEAR-onderzoek Baseline-beoordeling

Het CLEAR-onderzoek werd uitgevoerd om de klinische prestaties van de Aptima HPV-assay te bepalen voor de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 of ernstiger voorstadium van baarmoederhalskanker (\geq CIN2). Het CLEAR-onderzoek omvatte een baseline-beoordeling en een follow-up beoordeling na 3 jaar. Op basis van de resultaten van de ThinPrep-vloeistofcytologie bij verwijzing na routinematige screening op baarmoederhalskanker, werden vrouwen in het ASC-US-onderzoek of het NILM-onderzoek opgenomen. De ASC-US-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US cytologieresultaten, en de NILM-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM cytologieresultaten.

Vrouwen uit 18 klinische locaties, vooral verloskundige of gynaecologische klinieken, met een brede geografische verdeling en een diverse populatie, werden in het onderzoek opgenomen. Bij aanvang werden overblijvende cytologiemonsters voor doorverwijzing getest met zowel de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem als met een FDA-goedgekeurde HPV DNA-test. Deze monsters werden vervolgens verdeeld in aliquots die gearhiveerd en opgeslagen werden bij -70°C totdat ze werden getest met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem in het kader van het klinisch onderzoek naar de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Bij aanvang werden alle vrouwen in het ASC-US-onderzoek doorverwezen voor een colposcopie, ongeacht de testresultaten van de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem en de resultaten van de FDA-goedgekeurde HPV DNA-test. Er werden endocervicaal curettage (ECC)- en cervicale punchbiopten (1 biopsie van elk van de 4 kwadranten) genomen. Als er een laesie zichtbaar was, werd een punchbiopt genomen (gerichte methode, 1 biopsie per laesie), en bij kwadranten zonder zichtbare laesie werd bij de squamocolumnaire junctie een biopsie uitgevoerd (willekeurige methode).

In het NILM-onderzoek werden vrouwen met een positief resultaat van de Aptima HPV assay en/of van de FDA-goedgekeurde HPV-DNA-test, en willekeurig geselecteerde vrouwen met voor beide assays een negatief resultaat voor de baseline-beoordeling doorverwezen voor een colposcopie. Van elke vrouw die colposcopie onderging, werd een ECC-biopt verkregen. Punch-biopten werden alleen van zichtbare laesies genomen (gerichte methode, 1 biopt per laesie).

De ziektestatus werd bepaald door middel van een consensus-histologiebeoordelingspanel, gebaseerd op overeenstemming tussen ten minste 2 deskundige pathologen. De deskundige pathologen waren niet op de hoogte van de HPV- en cytologiestatus van de vrouwen en ook niet van elkaars histologische diagnoses. Als de 3 pathologen het niet eens waren, beoordeelden alle 3 de pathologen uitstrijkjes op een meerkoppige microscoop om consensus te bereiken. Om vertekening te voorkomen,

werden onderzoekers, artsen en vrouwen pas na de afloop van de uitvoering van de colposcopie op de hoogte gebracht van de HPV-testresultaten.

Bij aanvang van het onderzoek werden de klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem voor detectie van \geq CIN2 en cervicale intraepitheliale neoplasie graad 3 of ernstiger voorstadium van baarmoederhalskanker (\geq CIN3) beoordeeld in verhouding tot de status van het voorstadium van baarmoederhalskanker dat bij aanvang van het onderzoek werd vastgesteld.

CLEAR-onderzoek - Vervolgbeoordeling

Vrouwen in het NILM-onderzoek van 14 klinische locaties kwamen in aanmerking om deel te nemen aan de driejarige vervolgfase van het onderzoek wanneer: i) zij bij aanvang van het onderzoek (baseline) een colposcopie hadden ondergaan, en zij geen \geq CIN2 hadden, of ii) zij bij aanvang van het onderzoek (baseline) geen colposcopie hadden ondergaan. De vervolgfase van het onderzoek bestond uit een jaarlijkse afspraak voor onderzoek. Tijdens deze bezoeken werden baarmoederhalsmonsters afgenomen, en bepaalde vrouwen werden ook getest met een FDA-goedgekeurde HPV-test. Vrouwen met ASC-US of ernstigere cytologieresultaten tijdens de vervolgfase werden doorverwezen voor een colposcopie die werd uitgevoerd met behulp van dezelfde procedures voor het nemen van een biopsie en histologisch onderzoek als die voor de baseline-beoordeling werden gebruikt. De status van het voorstadium van baarmoederhalskanker bij het vervolgbezoek werd als "negatief" beschouwd op basis van de NILM-cytologie, of, voor vrouwen met abnormale cytologische testresultaten, op basis van normale CIN1 of CIN1 op basis het consensus-histologiebeoordelingspanel. Vrouwen waarbij tijdens de vervolgfase \geq CIN2 werd gedetecteerd, werden beschouwd als vrouwen die de vervolgfase hadden afgerond, en legden geen onderzoeksbezoeken meer af nadat \geq CIN2 was ontdekt. Vrouwen bij wie tijdens de vervolgfase geen \geq CIN2 werd gedetecteerd, maar die in jaar 1 en/of jaar 2 van de vervolgfase een onderzoeksbezoek aflegden, en die in jaar 3 van de vervolgfase een onderzoeksbezoek aflegden, werden beschouwd als vrouwen die de vervolgfase hadden afgerond.

Het doel van het vervolgonderzoek was het vergelijken van het cumulatieve risico op een voorstadium van baarmoederhalskanker na 3 jaar bij vrouwen die op baseline een positief resultaat op de Aptima HPV-assay en een positief resultaat op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay hadden met het risico op een voorstadium van baarmoederhalskanker na 3 jaar bij vrouwen die op baseline een negatief resultaat op de Aptima HPV-assay en een negatief resultaat op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay hadden. De status van het voorstadium van baarmoederhalskanker na 3 jaar werd als volgt bepaald:

- Positieve status van een voorstadium van baarmoederhalskanker (\geq CIN2 en/of \geq CIN3) - Vrouwen bij wie gedetecteerd bij baseline en tijdens de vervolgfase \geq CIN2 gedetecteerd was.
- Negatieve status van een voorstadium van baarmoederhalskanker ($<$ CIN2) - Vrouwen die de vervolgfase afronden zonder detectie van \geq CIN2 en die niet werden aangemerkt met een "onbepaalde" status van een stadium van baarmoederhalskanker.
- Onbepaalde status van een voorstadium van borstkanker - Vrouwen die tijdens de vervolgfase een abnormale cytologische testresultaten hadden en waarvoor vervolgens door het consensus-histologiebeoordelingspanel geen resultaat werd bepaald, of vrouwen met een ontoereikend cytologisch testresultaat bij hun laatste bezoek.
- Verloren tijdens de vervolgfase - Vrouwen die de vervolgfase niet afronden, en die niet werden aangemerkt met een "onbepaalde" status van een stadium van baarmoederhalskanker.

De klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 werden beoordeeld in verhouding tot de status van voorstadium van baarmoederhalskanker na 3 jaar.

ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: klinische prestaties Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens

In totaal waren er 404 beoordeelbare vrouwen van 21 jaar of ouder met ASC-US-cytologieresultaten en positieve Aptima HPV-assayresultaten van wie de cytologiemonsters voor doorverwijzing in aanmerking kwamen voor testen met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem. Hiervan hadden 45 vrouwen geen voldoende hoeveelheid cytologiemonster beschikbaar voor testen in het kader van dit onderzoek, en hadden 6 een onbepaalde ziektediagnose. Door ontbrekende analyse van waarden werden zij niet in de prestatieberekeningen opgenomen. De overgebleven 353 beoordeelbare vrouwen met een duidelijke ziektestatus hadden geldige resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem op basis van reflextests na een positief Aptima HPV assay-resultaat op het Panther-systeem. Zevenenzestig (67) vrouwen hadden \geq CIN2 en 30 hadden \geq CIN3.

Van de 353 beoordeelbare vrouwen met positieve Aptima HPV-assayresultaten hadden 118 vrouwen een positief resultaat op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, wat op de aanwezigheid van HPV 16 en/of HPV 18/45 duidt, en hadden 235 vrouwen een negatief resultaat, wat op de aanwezigheid van een of meer van de andere 11 hoog-risico HPV-typen duidt, zoals gedetecteerd door de Aptima HPV assay (d.w.z. HPV-typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68). Nog eens 539 beoordeelbare vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US-cytologieresultaten hadden tijdens het CLEAR-onderzoek een negatief resultaat voor de Aptima HPV assay op het Panther-systeem. Een negatief resultaat van de Aptima HPV assay op het Panther-systeem wijst erop dat geen van de 14 typen hoogrisico HPV aanwezig is, en werd ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem. De prevalentie van \geq CIN2 en \geq CIN3 bij beoordeelbare vrouwen met ASC-US-cytologieresultaten was respectievelijk 9,1% en 3,8%. De resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay per Aptima HPV assay-resultaat en per diagnose door het consensus-histologiebeoordelingspanel, op basis van testen met het Panther-systeem, worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en Aptima HPV-assay per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay*	Interpretatie	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
			Onbepaald**	Normal [Normaal]	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	2	132	70	23	10	0	237
Totaal			6	182	104	37	29	1	359
Negatief	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Totaal			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, CIN1 = cervicale intraepitheliale neoplasië graad 1, HR = hoogrisico, Neg = negatief, Pos = positief

*Alle monsters hadden eindresultaten (na de laatste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**19 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar bij hen werd om de volgende redenen geen diagnose gesteld: < 5 bioptmonsters verkregen met histologieresultaat normaal/CIN1 (n=15), geen bipten verkregen (n=3) en bioptglaasjes verloren gegaan (n=1).

*** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

****Een vrouw had adenocarcinoom in situ (AIS).

Het absolute ziekterisico (\geq CIN2 en \geq CIN3) op basis van de resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV assay wordt weergegeven in Tabel 3. Het risico van \geq CIN2 bij vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, was 28,8% vergeleken met 14,0% bij vrouwen bij wie een of meer van de andere 11 hoog-risico HPV-typen aanwezig was en 2,6% bij vrouwen bij wie geen hoog-risico type HPV aanwezig was. De absolute risico's worden per leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 4.

Tabel 3: ASC-US-populatie van \geq 21 jaar: absoluut risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos of Neg	HR HPV Pos	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalentie			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 4: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: absoluut risico op ≥CIN2 en ≥CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay per leeftijdsgroep

	Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
21 tot 29 jaar	Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos of Neg	HR HPV Pos	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
	Prevalentie			13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 tot 39 jaar	Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos of Neg	HR HPV Pos	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
	Prevalentie			7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 jaar	Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos of Neg	HR HPV Pos	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
	Prevalentie			3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Het relatieve ziekterisico voor positieve resultaten vergeleken met negatieve resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay wordt weergegeven in Tabel 5. Vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, hadden een 11,1 maal grotere kans op een \geq CIN2 en een 22,8 maal grotere kans op \geq CIN3 dan vrouwen bij wie geen type hoogrisico HPV aanwezig was. Vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, hadden een 2,1 maal grotere kans op een \geq CIN2 en een 4,0 maal grotere kans op \geq CIN3 dan vrouwen bij wie één of meer van de andere 11 typen hoogrisico HPV aanwezig was.

Tabel 5: ASC-US-populatie van \geq 21 jaar: relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay

Interpretatie van de resultaten van de Aptima-assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatief risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 positief vs HR HPV negatief	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 en/of 18/45 positief vs Overige HR HPV positief	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Overige HR HPV positief vs HR HPV negatief	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV positief vs HR HPV negatief	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalentie	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = betrouwbaarheidsinterval, HR = Hoogrisico

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

De waarschijnlijkheidsverhoudingen (\geq CIN2 en \geq CIN3) volgens het resultaat van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay worden weergegeven in Tabel 6. Vrouwen met een \geq CIN2 hebben een 4,1 maal grotere kans dat HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig is en vrouwen met een \geq CIN3 een 5,2 maal grotere kans.

Tabel 6: ASC-US-populatie van \geq 21 jaar: waarschijnlijkheidsverhoudingen voor \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay

Interpretatie van de resultaten van de Aptima-assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Positief	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Overige HR HPV Positief	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV Negatief	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = betrouwbaarheidsinterval, HR = Hoogrisico

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

NILM-populatie van ≥ 30 jaar: klinische prestaties Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens bij baseline

In totaal waren er 512 beoordeelbare vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM-cytologieresultaten en positieve Aptima HPV-assayresultaten op het Panther-systeem van wie de cytologiemonsters voor doorverwijzing in aanmerking kwamen voor testen met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. Hiervan hadden 21 vrouwen (11 lieten een colposcopie uitvoeren en 10 gingen niet naar deze afspraak) geen voldoende hoeveelheid cytologiemonster voor doorverwijzing beschikbaar voor testen in het kader van dit onderzoek. Door ontbrekende waardeanalyse werden zij niet in de prestatieberekeningen opgenomen. De overgebleven 491 hadden geldige resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. Hiervan gingen 273 naar de afspraak voor het laten uitvoeren van een colposcopie. Veertien (14) vrouwen hadden \geq CIN2 en 10 hadden \geq CIN3; 245 vrouwen hadden normale/CIN1 histologie; 14 vrouwen hadden een onbepaalde ziektestatus.

Van de 259 beoordeelbare vrouwen met duidelijke ziektestatus en een positief resultaat op de Aptima HPV-assay op Panther-systeem 65 vrouwen een positief resultaat op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op Panther-systeem, wat duidt op de aanwezigheid van HPV 16 en/of HPV 18/45 duidt, en hadden 194 vrouwen een negatief resultaat, wat op de aanwezigheid van een of meer van de andere 11 hoog-risico HPV-typen duidt. Nog eens 549 beoordeelbare vrouwen van 30 jaar en ouder met NILM-cytologieresultaten en een duidelijke ziektestatus hadden tijdens het CLEAR-onderzoek een negatief resultaat voor de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem. Een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem wijst erop dat geen van de 14 typen hoogrisico HPV aanwezig is en werd ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem. De resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay per Aptima HPV assay-resultaat en per diagnose door het consensus-histologiebeoordelingspanel worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en Aptima HPV-assay per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel bij baseline

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay*	Interpretatie	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
			Onbepaald**	Normal [Normaal]	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	11	175	12	3	4	0	205
Totaal			14	232	13	4	7	3	273
Negatief	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Totaal			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*Alle monsters hadden geldige definitieve eindresultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige geldige resultaten volgens de procedure).

**45 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar bij hen werd om de volgende redenen geen diagnose gesteld: er kon geen consensus worden bereikt als gevolg van ontoereikende monsters (n=29), geen bipten afgenomen vanwege onderliggende factoren (n=13), geen bipten afgenomen of beoordeeld vanwege fouten (n=3).

*** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

****Drie vrouwen hadden adenocarcinoom in situ (AIS).

Van de 491 vrouwen met positieve resultaten van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem en de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem, hadden 232 vrouwen een niet-geverifieerde (waaronder een onbepaalde) ziektestatus (Tabel 8). Van de 10.348 vrouwen met negatieve resultaten van de Aptima HPV-assay en negatieve resultaten uit het oorspronkelijke CLEAR-onderzoek, hadden 9.799 een ongeverifieerde ziektestatus. Omdat alleen willekeurig geselecteerde vrouwen met negatieve resultaten voor zowel de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem als de FDA-goedgekeurde HPV-DNA-test werden doorverwezen voor een colposcopie, is het aandeel vrouwen met ongeverifieerde ziektestatus in deze groep hoog (96,2%). Voor het corrigeren voor deze verificatievertekening is een multi-pele-imputatiemethode gebruikt voor het schatten van het aantal vrouwen met ziekte die zouden zijn geïdentificeerd als alle vrouwen op basis van de testresultaten een colposcopie zouden hebben ondergaan. Voor deze methode werd de ontbrekende ziektestatus toegerekend op basis van de resultaten van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem, de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem, en de FDA-goedgekeurde HPV DNA-test. Zowel de voor de verificatievertekening gecorrigeerde prestatieschattingen en ongecorrigeerde prestatieschattingen op basis van de 808 vrouwen met geverifieerde ziektestatus worden weergegeven.

Tabel 8: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: classificatie van beoordeelbare NILM-vrouwen op testresultaten van de Aptima HPV-assay, de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en HPV-DNA, op ziektestatus (\geq CIN2 en \geq CIN3) en ziekteverificatiestatus bij baseline

Resultaat Aptima HPV-assay*	Resultaat AHPV-GT-assay*	HPV DNA-test	Totaal aantal vrouwen	Geverifieerde ziektestatus: \geq CIN2		Geverifieerde ziektestatus: \geq CIN3		Ongeverifieerde ziektestatus
				Zieke vrouwen (\geq CIN2)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN2)	Zieke vrouwen (\geq CIN3)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN3)	Vrouwen met een onbekende ziektestatus (% onbekend)
Positief	Positief	Positief	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positief	Negatief	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positief	Geen resultaat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatief	Positief	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatief	Negatief	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatief	Geen resultaat**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Totaal			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatief	N.v.t.***	Positief	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N.v.t.***	Negatief	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	N.v.t.***	Geen resultaat**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Totaal			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, N.v.t. = niet van toepassing

*Alle monsters hadden geldige definitieve eindresultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige geldige resultaten volgens de procedure).

**616 vrouwen met Aptima HPV-assayresultaten hadden geen HPV DNA-testresultaten, voornamelijk als gevolg van een onvoldoende hoeveelheid cytologisch monster.

*** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Het gecorrigeerde absolute ziekterisico (\geq CIN2 en \geq CIN3) op basis van de resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay wordt weergegeven in Tabel 9a. Het risico van \geq CIN2 bij vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, was 9,7% vergeleken met 3,2% bij vrouwen bij wie een of meer van de andere 11 hoog-risico HPV-typen aanwezig was en 0,7% bij vrouwen bij wie geen hoog-risico type HPV aanwezig was. De ongecorrigeerde absolute ziekterisico's worden in totalen weergegeven in Tabel 9b en per leeftijdsgroep in Tabel 10.

Tabel 9a: NILM-populatie van \geq 30 jaar: absoluut risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (voor verificatievertekening gecorrigeerde schattingen) bij baseline.

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos of Neg	HR HPV Pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalentie			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief, N.v.t. = niet van toepassing

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 9b: NILM-populatie van \geq 30 jaar: absoluut risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (ongecorrigeerde schattingen) bij baseline.

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos of Neg	HR HPV Pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalentie			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief, N.v.t. = niet van toepassing

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 10: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: absoluut risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay per leeftijdsgroep (onaangepaste schattingen) bij baseline

	Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	\geq CIN2	\geq CIN3
				Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
30 tot 39 jaar	Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	N.v.t. (0/0)	N.v.t. (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos of Neg	HR HPV Pos	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalentie				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 jaar	Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos of Neg	HR HPV Pos	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatief	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalentie				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief, N.v.t. = niet van toepassing

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Het relatieve ziekterisico voor positieve resultaten vergeleken met negatieve resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wordt weergegeven in Tabel 11 (verificatiebias gecorrigeerd) en Tabel 12 (ongecorrigeerd). Vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, hadden een 12,9 maal grotere kans op een \geq CIN2 en een 53,3 maal grotere kans op \geq CIN3 dan vrouwen bij wie geen type hoogrisico HPV aanwezig was. Vrouwen bij wie HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig was, hadden een 3,0 maal grotere kans op een \geq CIN2 en een 4,8 maal grotere kans op \geq CIN3 dan vrouwen bij wie één of meer van de andere 11 typen hoogrisico HPV aanwezig was.

Tabel 11: NILM-populatie van \geq 30 jaar: relatief risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (voor verificatievertekening gecorrigeerde schattingen) bij baseline.

Interpretatie van de Aptima-assaytest*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatief risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs Overige HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Overige HR HPV Pos vs HR HPV Neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalentie	1,1%	0,8%

CI = betrouwbaarheidsinterval HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 12: NILM-populatie van \geq 30 jaar: relatief risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (ongecorrigeerde schattingen) bij baseline.

Interpretatie van de Aptima-assaytest*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatief risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs Overige HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Overige HR HPV Pos vs HR HPV Neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalentie	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = betrouwbaarheidsinterval HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

De waarschijnlijkheidsverhoudingen (\geq CIN2 en \geq CIN3) volgens het resultaat van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay worden weergegeven in Tabel 13 (gecorrigeerd voor verificatievertekening) en Tabel 14 (ongecorrigeerd). Vrouwen met een \geq CIN2 hebben bij baseline een 11,2 maal grotere kans dat HPV-type 16, 18 en/of 45 aanwezig is en vrouwen met een \geq CIN3 een 24,1 maal grotere kans.

Tabel 13: NILM-populatie van \geq 30 jaar: waarschijnlijkheidsverhoudingen voor \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (voor verificatievertekening gecorrigeerde schattingen) bij baseline.

Interpretatie van de resultaten van de Aptima-assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Positief	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Overige HR HPV Positief	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV Negatief	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = betrouwbaarheidsinterval, HR = Hoogrisico

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 14: NILM-populatie van \geq 30 jaar: waarschijnlijkheidsverhoudingen voor \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay (ongecorrigeerde schattingen) bij baseline

Interpretatie van de resultaten van de Aptima-assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)	Waarschijnlijkheidsverhouding (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Positief	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Overige HR HPV Positief	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV Negatief	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = betrouwbaarheidsinterval, HR = Hoogrisico

*Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV-assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

NILM-populatie van ≥ 30 jaar: klinische prestaties Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay na 3 jaar vervolgonderzoek

Bij baseline waren er 10.822 vrouwen van 30 jaar en ouder met NILM-cytologieresultaten en positieve Aptima HPV-assayresultaten en geldige resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay of negatieve resultaten van de Aptima HPV-assay op het Panther-system die in aanmerking kwamen voor de vervolgfase. Van de vrouwen zonder \geq CIN2 rondde 67,0% (7.235/10.802) een vervolgbezoek na 1 jaar voor een Pap-test af, en 60,3% (6.505/10.793) in jaar 2, en 58,7% (6.330/10.786) in jaar 3. In totaal voltooiden 58,8% (6.366/10.822) vrouwen het onderzoek (hadden \geq CIN2 bij baseline of tijdens het vervolgonderzoek), en/of ronden de vereiste bezoeken af.

Van de 10.822 proefpersonen, hadden 490 (4,5%) bij baseline positieve Aptima HPV-assayresultaten en geldige Aptima HPV 16 18/45 genotyperingstestresultaten. Van deze 490 vrouwen hadden 247 (50,4%) op basis van de resultaten van een colposcopie/biopsie na 3 jaar een positieve of negatieve ziektestatus. Vijfentwintig (25) vrouwen hadden \geq CIN2, waaronder 18 met \geq CIN3; 222 vrouwen hadden een normale/CIN1-histologie.

Van de 247 beoordeelbare vrouwen met een ziektestatus na 3 jaar en positieve Aptima HPV-assayresultaten, hadden 47 (19,0%) positieve Aptima HPV 16 18/45 genotyperingstestresultaten, wat duidt op de aanwezigheid van HPV 16 en/of HPV 18/45 boven de klinische cutoff; 200 (81,0%) had negatieve resultaten, wat duidt op de aanwezigheid van 11 typen hoogrisico HPV boven de klinische cutoff.

De resterende 10.332 vrouwen hadden in het CLEAR-onderzoek bij baseline een negatief resultaat van de HPV-assay. Hiervan had 57,6% (5.946/10.322) een ziektestatus van 3 jaar. Ten behoeve van de analyse werden vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV assay werden in het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. De resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay bij baseline en het consensus-histologiebeoordelingspaneel bij een ziektestatus van 3 jaar (met inbegrip van baseline en vervolgbeoordeling) zijn weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: Classificatie van vrouwen die in aanmerking komen voor de vervolgfase op basis van baselineresultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay en de bij baseline en in de vervolgfase vastgestelde ziektestatus

Aptima HPV Assayresultaat	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	Ziektestatus na 3 jaar (met inbegrip van baseline en vervolgbeoordeling)							
			Verloren tijdens de vervolgfase	Onbepaald*	Normal [Normaal]	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	168	22	178	8	4	10	0	390
Totaal			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatief	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	4.150	236	5.879	46	16	5	0	10.332
Totaal			4.366	263	6.091	56	23	20	3^	10.822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay; HR = hoogrisico; Neg = negatief; Pos = positief

*Vrouwen die tijdens de vervolgfase een abnormale cytologische testresultaten hadden en waarvoor vervolgens door het consensus-histologiebeoordelingspaneel geen resultaat werd bepaald, of vrouwen met een ontoereikend cytologisch testresultaat bij hun laatste bezoek

** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

^Drie vrouwen hadden adenocarcinoom in situ (AIS).

Het cumulatieve risico op ziekte na 3 jaar (\geq CIN2 en \geq CIN3) zijn gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting (overlevingscurve) en omvatten ziekte gedetecteerd bij baseline of tijdens de vervolgfase. Vrouwen die enige indicatie van ziekte vertoonden (ASC-US of ernstigere cytologieresultaten), maar zonder resultaat van het consensus-histologiebeoordelingspaneel, werden in de analyse opgenomen door een methode voor meervoudige imputatie te gebruiken om het aantal vrouwen met ziekte te voorspellen die zouden zijn geïdentificeerd als de vrouwen een colposcopie zouden hebben ondergaan.

Het absolute risico op ziekte na 3 jaar (\geq CIN2 and \geq CIN3) op basis van de resultaten van de Aptima HPV-assay en de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay worden weergegeven in Tabel 16. Het cumulatieve ziekterisico na 3 jaar voor positieve resultaten vergeleken met negatieve resultaten van de Aptima 16 18/45 genotype-assay wordt weergegeven in Tabel 17.

Tabel 16: NILM-populatie van \geq 30 jaar: absoluut ziekterisico na 3 jaar* op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay bij baseline

Resultaat Aptima HPV-assay	Resultaat AHPV-GT-assay	Interpretatie	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluut risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)
Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45 Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45 Pos	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Alleen HPV 16 Pos	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Alleen HPV 18/45 Pos	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 & 18/45 Pos	N.v.t.	N.v.t.
	HPV 16/18/45 Neg	Overige HR HPV Pos	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos of Neg	HR HPV Pos	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatief	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prevalentie			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay; HR = hoogrisico; Neg = negatief; Pos = positief

*Het cumulatieve risico na 3 jaar gecorrigeerd voor andere mogelijke vertekeningen was vergelijkbaar met de risico's in deze tabel. Vanwege de verwachte verschillen in risico voor de twee groepen vrouwen in het vervolgonderzoek na jaar 1 en jaar 2 (de vrouwen met een colposcopie bij baseline en de vrouwen zonder colposcopie bij baseline), is alleen het cumulatieve risico na 3 jaar voor de gecombineerde groepen gerapporteerd.

** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 17: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: Cumulatief ziekterisico na 3 jaar* op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de Aptima HPV-assay bij baseline

Interpretatie van de Aptima-assaytest**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatief risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs HR HPV Neg	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 en/of 18/45 Pos vs Overige HR HPV Pos	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Overige HR HPV Pos vs HR HPV Neg	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalentie	0,7%	0,3%

CI = betrouwbaarheidsinterval HR = hoogrisico; = negatief; Pos = positief

*Het cumulatieve risico na 3 jaar gecorrigeerd voor andere mogelijke vertekeningen was vergelijkbaar met de risico's in deze tabel. Vanwege de verwachte verschillen in risico voor de twee groepen vrouwen in het vervolgonderzoek na jaar 1 en jaar 2 (de vrouwen met een colposcopie bij baseline en de vrouwen zonder colposcopie bij baseline), is alleen het cumulatieve risico na 3 jaar voor de gecombineerde groepen gerapporteerd.

** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

De cumulatieve prevalentie van \geq CIN2 en \geq CIN3 na 3 jaar bij vrouwen met NILM-cytologieresultaten bij baseline waren respectievelijk 0,7% en 0,3%. Het relatieve risico op detectie van \geq CIN2 voor vrouwen met een positief resultaat op HPV 16 en/of 18/45 vs Overige HR HPV positieve resultaten was 2,9 (95% CI: 1,4, 6,2), wat aangeeft dat \geq CIN2 werd gedetecteerd bij vrouwen met een positief resultaat op HPV 16 en/of 18/45, 2,9 maal vaker werd gedetecteerd dan bij vrouwen met overige positieve resultaten op HR HPV. Het relatieve risico op \geq CIN3 was 3,1 (95% CI: 1,2, 7,9). Het relatieve risico op detectie van \geq CIN2 voor vrouwen met overige positieve resultaten op HR HPV vs een negatief resultaat op HR HPV was 17,6 (95% CI: 8,9, 34,9), wat aangeeft dat \geq CIN2 17,6 maal vaker gedetecteerd werd bij vrouwen met overige positieve resultaten op HR HPV dan bij vrouwen met een negatief resultaat op HR HPV. Het relatieve risico op \geq CIN3 was 42,0 (95% CI: 14,2, 124,0).

Klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met SurePath-vloeistofcytologiemonsters

Er werden SurePath-vloeistofcytologiemonsters afgenomen bij Canadese vrouwen die vanwege één of meer afwijkende Pap-tests, een HPV-infectie of om een andere reden waren doorverwezen voor vervolgonderzoek. Van elk monster werd een aliquot (0,5 ml) overgebracht in een Aptima-monsteroverdrachtbuisje en vervolgens behandeld met de Aptima-overdrachttoplossing. Elk monster werd in enkelvoud getest met de Aptima HPV-assay (n=500). Positieve monsters werden vervolgens met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay getest. De assayresulten worden weergegeven in Tabel 18. Voor de in de handel verkrijgbare HPV-PCR-test die afzonderlijk van de andere hoog-risico genotypen HPV 16 en HPV 18 onderscheidt, maar niet HPV 45, worden vergelijkbare resultaten weergegeven. In Tabel 19 wordt het relatieve ziekterisico weergegeven voor positieve genotype-resultaten vergeleken met negatieve genotype-resultaten voor de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en de HPV PCR-test.

Tabel 18: Absoluut risico op \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en een in de handel verkrijgbare HPV-PCR-test

HR HPV-resultaat	Genotyperesultaat	Interpretatie	Aptima absoluut risico \geq CIN3 (95% CI)	HPV PCR absoluut risico \geq CIN3 (95% CI)
Positief	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45* Pos	HPV 16 en/of HPV 18/45* Pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16 Pos en HPV 18/45* Neg	Alleen HPV 16 Pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16 Neg en/of HPV 18/45* Pos	Alleen HPV 18/45* Pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16 Pos en/of HPV 18/45* Pos	HPV 16 en HPV 18/45* Pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16 Neg en/of HPV 18/45* Neg	Overige HR HPV Pos	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos of Neg	HR HPV Pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negatief**	HPV 16 Neg en/of HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prevalentie (%)			4,2%	4,6%

HR = hoogrisico, Pos = positief, Neg = negatief

*De HPV PCR-test onderscheidt alleen HPV 16 en HPV 18 uit de andere 12 hoog risico genotypen, waaronder HPV 45.

** Vrouwen met een negatief resultaat van de Aptima HPV assay werden ten behoeve van het onderzoek beschouwd als negatief op de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Tabel 19: Relatief risico op \geq CIN3 voor resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay en een in de handel verkrijgbare HPV-PCR-test

Resultaten Aptima-assay		Resultaten HPV PCR-test	
Interpretatie van de test	Relatief risico \geq CIN3 (95% CI)	Interpretatie van de test	Relatief risico \geq CIN3 (95% CI)
HPV 16 en/of 18/45 positief vs HR HPV negatief	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16 en/of 18/45 positief vs HR HPV negatief	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16 en/of 18/45 positief vs Overige HR HPV positief	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16 en/of 18/45 positief vs Overige HR HPV positief	3,1 (1,8-5,3)
Overige HR HPV positief vs HR HPV negatief	4,2 (1,8-10,1)	Overige HR HPV positief vs HR HPV negatief	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV positief vs HR HPV negatief	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV positief vs HR HPV negatief	14,4 (5,3-39,5)
Prevalentie	4,2%	Prevalentie	4,6%

Klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met baarmoederhalsmonsternamen en transportmonsters

Tijdens een routinematige screening of een vervolfbezoek werden CSCT-monsters bij vrouwen afgenomen en getest met de Aptima HPV-assay. Overgebleven CSCT-monsters (n=378) met een positief resultaat op de Aptima HPV-assay werden op het Tigris DTS-systeem getest met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. Het HPV-genotype van elk monster werd bepaald met behulp van een DNA-genotyperingstest. Monsters waarvan de resultaten van de genotyperingstests (DNA en Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay) strijdig waren, werden getest met een gevalideerde reverse-transcriptase PCR sequencing-test om duidelijkheid te verschaffen over de HPV 16-, HPV-18- en HPV-45-status van deze monsters. De klinische overeenkomst (positief en negatief) van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay voor de detectie van hoog-risico HPV-16, 18 en 45 werd vastgesteld. De resultaten worden weergegeven in Tabel 20.

Tabel 20: Klinische overeenkomst van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Tigris DTS-systeem voor de detectie van hoogrisico HPV-16, 18 en 45 in CSCT-monsters

		Referentiemethode				Totaal
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 genotype- assay	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	43	0	1	44
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	Totaal	126	44	9	199	378

Pos = positief, Neg = negatief

Positieve overeenkomst: 98,3% (176/179) (95% CI: 95,2, 99,4)

Negatieve overeenkomst: 99,0% (197/199) (95% CI: 96,4, 99,7)

Klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met baarmoederhalsmonsternamen en transportmonsters

De prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werden beoordeeld met gebruik van CSCT-monsters die werden afgenomen bij vrouwen die vanwege een abnormaal resultaat van een Pap-test werden doorverwezen voor een vervolfbezoek. De monsters werden eerst getest met de Aptima HPV-assay (n=651). Monsters met een positief resultaat op de Aptima HPV-assay (n=414) werden vervolgens getest met de Aptima HPV 16 18/45-genotype-assay op zowel het Tigris DTS-systeem of het Panther-systeem.

De klinische overeenkomst van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay voor detectie van hoogrisico HPV 16, 18 en 45 voor het Panther-systeem werd bepaald op basis van het resultaat van het Tigris DTS-systeem als referentiemethode. De positieve en negatieve overeenkomsten in procenten en de bijbehorende 95% score betrouwbaarheidsintervallen werden berekend. De resultaten worden weergegeven in Tabel 21.

Tabel 21: Klinische overeenkomst van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem voor de detectie van hoogrisico HPV-16, 18 en 45 in CSCT-monsters

		Resultaat Tigris DTS-systeem				Totaal
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Resultaat Panther- systeem	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	34	0	0	34
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	Totaal	195	35	8	176	414

Pos = positief, Neg = negatief

Positieve overeenkomst: 98,7% (235/238) (95% CI: 96,4, 99,6)

Negatieve overeenkomst: 98,3% (173/176) (95% CI: 95,1, 99,4)

Vergelijking van de resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem voor pre- en post-cytologie ThinPrep klinische monsters

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de overeenkomst te vergelijken van de resultaten van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op het Panther-systeem in baarmoederhalsmonsters voorafgaand aan cytologie (pre-cytologie) en na cytologie (post-cytologie) met verwerking op de ThinPrep 5000-processor.

De monsters waren afkomstig van vrouwen bij wie specimen was afgenomen en in Thin Prep-flacons was ondergedompeld als deel van de standaardzorg voor screening op baarmoederhalskanker.

Voor elke proefpersoon werden twee aliquots van 1 ml opgeslagen in de flacon van de ThinPrep Paptest en handmatig overgebracht in een Aptima-monsteroverdrachtbuisje (pre-cytologie monster A en monster B). Na verwerking met de ThinPrep 5000, werd 1 ml van het overgebleven ThinPrep-monster overgebracht in een Aptima-monsteroverdrachtbuisje (post-cytologie monster C).

In totaal werden 214 monsters met een positief resultaat op de Aptima HPV-assay beoordeeld met behulp van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. De frequentie van HPV 16 en/of HPV 18/45 die door de assay werd gedetecteerd, wordt weergegeven in Tabel 22 voor de totale populatie, in Tabel 23 voor de NILM (≥ 30 jaar) populatie, en in Tabel 24 voor de ASC-US (≥ 21 jaar) populatie. Alleen monsters met een positief resultaat op de Aptima HPV-assay voor monster A of monsters B en positief voor monster C werden in de analyse opgenomen.

Tabel 22: Totale populatie¹: Frequentie van HPV 16 en/of HPV 18/45 die door de assay werd gedetecteerd door de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay in pre- en post-cytologie monsters

		Pre-cytologie monsters A en B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Overige HR HPV ³ Pos, HPV 16/18/45 Neg	Onbepaald ⁴
Post-cytologie monster C ²	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	18	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	9	2	4
	HPV 16 Pos en HPV 18/45	0	0	0	1
	Overige HR HPV ³ Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	175	3

HR = hoogerisico, Neg = negatief, Pos = positief.

¹ De totale populatie omvat >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Alle monsters hebben een volledige set resultaten voor een specimen op de Aptima HPV 16 18/45-genotype-assay.

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

⁴ Omvat monsters waarbij ten minste één pre-cytologie monster (A of B) HPV 16 en/of HPV 18/45 negatief is.

Tabel 23: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: Frequentie van HPV 16 en/of HPV 18/45 die door de assay werd gedetecteerd door de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay in pre- en post-cytologie monsters

		Pre-cytologie monsters A en B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Overige HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	Onbepaald ³
Post-cytologie monster C ¹	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	5	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	1	0	1
	Overige HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	71	2

HR = hoogrisico, Neg = negatief, Pos = positief.

¹ Alle monsters hebben een volledige set resultaten voor een specimen op de Aptima HPV 16 18/45-genotype-assay.

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

³ Omvat monsters waarbij ten minste één pre-cytologie monster (A of B) HPV 16 en/of HPV 18/45 negatief is.

Tabel 24: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: Frequentie van HPV 16 en/of HPV 18/45 die door de assay werd gedetecteerd door de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay in pre- en post-cytologie monsters

		Pre-cytologie monsters A en B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Overige HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	Onbepaald ³
Post-cytologie monster C ¹	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	3	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	3	1	1
	Overige HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	48	0

HR = hoogrisico, Neg = negatief, Pos = positief.

¹ Alle monsters hebben een volledige set resultaten voor een specimen op de Aptima HPV 16 18/45-genotype-assay.

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

³ Omvat monsters waarbij ten minste één pre-cytologie monster (A of B) HPV 16 en/of HPV 18/45 negatief is.

Analytische gevoeligheid

De detectielimiet (Limit of Detection, LoD) bij de klinische cutoff is een concentratie die in 95% van de gevallen positief (boven de klinische cutoff) is. De LoD van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd bepaald door het testen van afzonderlijke negatieve klinische ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens met verschillende concentraties toegevoegde HPV *in vitro* transcripten of met HPV-besmette gekweekte cellen (SiHa, HeLa, en MS751; ATCC, Manassas, Virginia). Voor *in vitro* transcriptpanels werden 60 replicaties van elk kopieniveau getest met elk van twee reagenspartijen, in totaal 120 replicaties. Voor cellijnpanels werden 30 replicaten van elk kopieniveau getest met elk van de twee partijen reagens, in totaal 60 replicaten. Testen werden gedurende acht dagen uitgevoerd, met minimaal drie runs per dag, waarbij in elke run vijf replicaties van een bepaald genotype werden getest. De 95% detectielimiet (Tabel 25) werd berekend op basis van een Probit-regressieanalyse van de positiviteitsresultaten voor elk verdunningspaneel.

Tabel 25: Detectielimiet op de klinische cutoff van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay

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

*kopieën per reactie voor *in vitro* transcripten en cellen per reactie voor cellijnen

Nauwkeurigheid van de assay

De nauwkeurigheid van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd in twee onderzoeken beoordeeld met behulp van hetzelfde panel van 24 onderdelen. Onderzoek 1 werd uitgevoerd op 3 externe testlocaties om de reproduceerbaarheid van de assay te bepalen. Onderzoek 2 werd intern uitgevoerd voor het bepalen van de nauwkeurigheid in het laboratorium. Het panel bevatte 17 HPV 16- en/of 18/45-positieve onderdelen met concentraties op of boven de detectiegrens van de assay (verwachte positiviteit $\geq 95\%$), 3 HPV 16- en/of 18/45-positieve onderdelen met concentraties onder de detectiegrens van het assay (verwachte positiviteit $>0\%$ tot $<25\%$) en 4 HPV-negatieve onderdelen. HPV 16- en/of 18/45-positieve panelonderdelen werden bereid door toevoeging van *in vitro* transcript of met HPV besmette gekweekte cellen (SiHa, HeLa, en MS751; ATCC, Manassas, Virginia) aan gepoolde overgebleven klinische ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens of door verdunning met STM van klinische HPV 16-, 18- en/of 45-monsters in gepoolde overgebleven ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens. HPV-negatieve panelonderdelen werden bereid met gepoolde Thin Prep-vloeistofcytologiespecimens of PreservCyt-oplossing verdund met STM.

In onderzoek 1 voerden 2 operators op elk van de 3 testlocaties (1 instrument per locatie) gedurende 3 dagen 2 Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-werklijsten per dag uit. Het testen vond plaats met gebruik van 2 reagenspartijen. Elke werkljst bevatte 3 replicaten van elk onderdeel van het reproduceerbaarheidspanel. Voor elk panelonderdeel werden honderd acht (108) afzonderlijke monsterbuisjes (3 x locaties x 1 instrument x 2 operators x 2 partijen x 3 dagen x 3 replicaten). In Onderzoek 2 werden de testen gedurende 13 dagen intern uitgevoerd, met een totaal van 162 geteste reacties voor elk panelonderdeel (1 locatie x 3 instrumenten x 3 operators x 3 partijen x 2 werkljsten x 3 replicaten).

De panelonderdelen worden beschreven in Tabel 26a en Tabel 26b, samen met een samenvatting van de overeenkomst met de verwachte resultaten voor respectievelijk HPV 16 en HPV 18/45. Tabel 27 geeft de HPV 16- en HPV 18/45-analyt S/CO-waarden weer op de 2,5e, 50e en 97,5e percentielen van de S/CO-verdeling. De variabiliteit van de HPV 16-analyt S/CO wordt weergegeven in Tabel 28 voor Onderzoek 1 en in Tabel 29 voor Onderzoek 2 voor de panelonderdelen met en verwacht positief resultaat voor HPV 16. De variabiliteit van de HPV 18/45-analyt S/CO wordt weergegeven in Tabel 30 voor Onderzoek 1 en in Tabel 31 voor Onderzoek 2 voor de panelonderdelen met een verwacht positief resultaat voor HPV 18/45.

Tabel 26a: Nauwkeurigheid van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Onderzoek 1 en 2: Panelbeschrijving en overeenkomst met de verwachte resultaten voor HPV 16

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	HPV 16 Verwacht resultaat	Procentuele overeenkomst (95% CI)	
		Onderzoek 1 (3 testlocaties)	Onderzoek 2 (1 testlocatie)
HSV 16 IVT (240 kopieën) Hoogpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 18 IVT (260 kopieën) Hoogpositief	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 45 IVT (350 kopieën) Hoogpositief	Negatief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 klinisch monster 1 Hoogpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinisch monster 1 Hoogpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa-cellen (0,4 cellen) Laagpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa-cellen (0,7 cellen) Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-cellen (0,2 cellen) Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	HPV 16 Verwacht resultaat	Procentuele overeenkomst (95% CI)	
		Onderzoek 1 (3 testlocaties)	Onderzoek 2 (1 testlocatie)
HSV 16 IVT (24 kopieën) Laagpositief	Positief	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HSV 18 IVT (26 kopieën) Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 45 IVT (35 kopieën) Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinisch monster 2 Laagpositief	Positief	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 klinisch monster 3 Laagpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 klinisch monster 2 Laagpositief	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinisch monster 3 Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	Negatief	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-cellen (0,006 cellen) Hoognegatief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief klinisch monster 1	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief klinisch monster 2	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief PreservCyt 1	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief PreservCyt 2	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = score betrouwbaarheidsinterval

Opmerking: Het percentage overeenkomst kan beïnvloed zijn door variaties in het toevoegen, verdunnen en/of nemen van aliquots.

Tabel 26b: Nauwkeurigheid van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Onderzoek 1 en 2: Panelbeschrijving en overeenkomst met de verwachte resultaten voor HPV 18/45

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	Procentuele overeenkomst (95% CI)		
	HPV 18/45 Verwacht resultaat	Onderzoek 1 (3 testlocaties)	Onderzoek 2 (1 testlocatie)
HSV 16 IVT (240 kopieën) Hoogpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 18 IVT (260 kopieën) Hoogpositief	Positief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 45 IVT (350 kopieën) Hoogpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinisch monster 1 Hoogpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinisch monster 1 Hoogpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-cellen (0,4 cellen) Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	Procentuele overeenkomst (95% CI)		
	HPV 18/45 Verwacht resultaat	Onderzoek 1 (3 testlocaties)	Onderzoek 2 (1 testlocatie)
HeLa-cellen (0,7 cellen) Laagpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-cellen (0,2 cellen) Laagpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HSV 16 IVT (24 kopieën) Laagpositief	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 18 IVT (26 kopieën) Laagpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HSV 45 IVT (35 kopieën) Laagpositief	Positief	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 klinisch monster 2 Laagpositief	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinisch monster 3 Laagpositief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinisch monster 2 Laagpositief	Positief	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 klinisch monster 3 Laagpositief	Positief	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	Negatief	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-cellen (0,006 cellen) Hoognegatief	Negatief	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negatief klinisch monster 1	Negatief	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief klinisch monster 2	Negatief	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief PreservCyt 1	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatief PreservCyt 2	Negatief	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = score betrouwbaarheidsinterval

Opmerking: Het percentage overeenkomst kan beïnvloed zijn door variaties in het toevoegen, verdunnen en/of nemen van aliquots.

Tabel 27: Nauwkeurigheid van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Onderzoek 1 en 2: Verdeling percentielen van HPV 16 en HPV 18/45 analyt S/CO-waarden

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	HPV 16 analyt S/CO percentiel						HPV 18/45 analyt S/CO percentiel					
	Onderzoek 1 (3 testlocaties)			Onderzoek 2 (1 testlocatie)			Onderzoek 1 (3 testlocaties)			Onderzoek 2 (1 testlocatie)		
	2,5e	50e	97,5e	2,5e	50e	97,5e	2,5e	50e	97,5e	2,5e	50e	97,5e
HSV 16 IVT (240 kopieën) Hoogpositief	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HSV 18 IVT (260 kopieën) Hoogpositief	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HSV 45 IVT (350 kopieën) Hoogpositief	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
HPV 16 klinisch monster 1 Hoogpositief	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinisch monster 1 Hoogpositief	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
SiHa-cellen (0,4 cellen) Laagpositief	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
HeLa-cellen (0,7 cellen) Laagpositief	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
MS751-cellen (0,2 cellen) Laagpositief	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HSV 16 IVT (24 kopieën) Laagpositief	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HSV 18 IVT (26 kopieën) Laagpositief	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HSV 45 IVT (35 kopieën) Laagpositief	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
HPV 16 klinisch monster 2 Laagpositief	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 16 klinisch monster 3 Laagpositief	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinisch monster 2 Laagpositief	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
HPV 18/45 klinisch monster 3 Laagpositief	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
SiHa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
HeLa-cellen (0,001 cellen) Hoognegatief	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
MS751-cellen (0,006 cellen) Hoognegatief	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
HPV-negatief klinisch monster 1	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
HPV-negatief klinisch monster 2	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
HPV-negatief PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
HPV-negatief 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

Tabel 28: Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Nauwkeurigheidsonderzoek 1: Variabiliteit van het HPV 16 analytisch signaal voor panelonderdelen met een verwacht positief resultaat voor HPV 16

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	N	Gemiddeld S/CO	Tussen locaties		Tussen gebruikers		Tussen partijen		Tussen werklijsten		Binnen werklijsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HSV 16 IVT (240 kopieën) Hoogpositief	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
HPV 16 klinisch monster 1 hoogpositief	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	<0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa-cellen (0,4 cellen) Laagpositief	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
HSV 16 IVT (24 kopieën) Laagpositief	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
HPV 16 klinisch monster 2 Laagpositief	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
HPV 16 klinisch monster 3 Laagpositief	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 = variatiecoëfficiënt; SD = standaarddeviatie

*Twee monsters hadden ongeldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayresultaten en werden niet in de analyses opgenomen.

Let op: De variabiliteit van een aantal factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan gebeuren als de variatie als gevolg van deze factoren zeer klein is. Wanneer dat het geval is, worden SD en CV weergegeven als nul.

Tabel 29: Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Nauwkeurigheidsonderzoek 2: Variabiliteit van het HPV 16 analytisch signaal voor panelonderdelen met een verwacht positief resultaat voor HPV 16

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	N	Gemiddeld S/CO	Tussen instrumenten		Tussen gebruikers		Tussen partijen		Tussen werklijsten		Binnen werklijsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HSV 16 IVT (240 kopieën) Hoogpositief	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
HPV 16 klinisch monster 1 Hoogpositief	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa- cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa- cellen (7 cellen) - Hoogpositief	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa-cellen (0,4 cellen) Laagpositief	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
HSV 16 IVT (24 kopieën) Laagpositief	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
HPV 16 klinisch monster 2 Laagpositief	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
HPV 16 klinisch monster 3 Laagpositief	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 = variatiecoëfficiënt; SD = standaarddeviatie

Let op: De variabiliteit van een aantal factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan gebeuren als de variatie als gevolg van deze factoren zeer klein is. Wanneer dat het geval is, worden SD en CV weergegeven als nul.

Tabel 30: Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Nauwkeurigheidsonderzoek 1: Variabiliteit van het HPV 18/45 analytisch signaal voor panelonderdelen met een verwacht positief resultaat voor HPV 18/45

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	N	Gemiddeld S/CO	Tussen locaties		Tussen gebruikers		Tussen partijen		Tussen werkljsten		Binnen werkljsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HSV 18 IVT (260 kopieën) Hoogpositief	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
HSV 45 IVT (350 kopieën) Hoogpositief	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
HPV 18/45 klinisch monster 1 Hoogpositief	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa-cellen (0,7 cellen) Laagpositief	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751-cellen (0,2 cellen) Laagpositief	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
HSV 18 IVT (26 kopieën) Laagpositief	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
HSV 45 IVT (35 kopieën) Laagpositief	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
HPV 18/45 klinisch monster 2 Laagpositief	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
HPV 18/45 klinisch monster 3 Laagpositief	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 = variatiecoëfficiënt; SD = standaarddeviatie

*Twee monsters hadden ongeldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayresultaten en werden niet in de analyses opgenomen.

Let op: De variabiliteit van een aantal factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan gebeuren als de variatie als gevolg van deze factoren zeer klein is. Wanneer dat het geval is, worden SD en CV weergegeven als nul.

Tabel 31: Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay Nauwkeurigheidsonderzoek 2: Variabiliteit van het HPV 18/45 analytisch signaal voor panelonderdelen met een verwacht positief resultaat voor HPV 18/45

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/reactie)	N	Gemiddeld S/CO	Tussen instrumenten		Tussen gebruikers		Tussen partijen		Tussen werklijsten		Binnen werklijsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HSV 18 IVT (260 kopieën) Hoogpositief	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
HSV 45 IVT (350 kopieën) Hoogpositief	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
HPV 18/45 klinisch monster 1 Hoogpositief	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa-cellen (4 cellen) - Hoogpositieve & HeLa-cellen (0,7 cellen) - Laagpositief	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa-cellen (0,4 cellen) - Laagpositieve & HeLa-cellen (7 cellen) - Hoogpositief	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa-cellen (0,7 cellen) Laagpositief	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751-cellen (0,2 cellen) Laagpositief	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
HSV 18 IVT (26 kopieën) Laagpositief	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
HSV 45 IVT (35 kopieën) Laagpositief	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
HPV 18/45 klinisch monster 2 Laagpositief	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
HPV 18/45 klinisch monster 3 Laagpositief	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 = variatiecoëfficiënt; SD = standaarddeviatie

*Twee monsters hadden ongeldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayresultaten en werden niet in de analyses opgenomen.

Let op: De variabiliteit van een aantal factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan gebeuren als de variatie als gevolg van deze factoren zeer klein is. Wanneer dat het geval is, worden SD en CV weergegeven als nul.

Kruisreactiviteit

Opmerking: Het testen met mogelijk kruisreactieve organismen voor de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd uitgevoerd met behulp van het Tigris DTS-systeem. De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd in 2012 voor het Tigris DTS-systeem geïntroduceerd. In 2013 werd de indicatie uitgebreid voor gebruik van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op Panther-systeem. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleinezuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietests van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

De analytische specificiteit van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd beoordeeld met pools overgebleven ThinPrep-vloeistofcytologie monsters die 1:2.9 in STM waren verdund (vergelijkbaar met monster dat naar een Aptima-monsteroverdrachtbuisje is overgebracht) en met gekweekte bacteriën, gist of schimmels; gekweekt virus of niet gezochte HPV *in vitro* transcripten werd verrijkt. De organismen en testconcentraties waarvoor geen kruisbesmetting werd waargenomen zijn opgenomen in Tabel 32. De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de specificiteit van de analyse waren gebaseerd op positiviteit.

Tabel 32: Panel analytische specificiteit: organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit

Organisme	Test Concentratie zonder kruisreactiviteit	Organisme	Test Concentratie zonder kruisreactiviteit
Bacteriën			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL		
Niet-gezochte hoogrisico HPV-genotypen*			
HPV 31	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 56	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 33	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 58	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 35	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 59	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 39	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 66	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL

Tabel 32: Panel analytische specificiteit: organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit (vervolg)

Organisme	Test Concentratie zonder kruisreactiviteit	Organisme	Test Concentratie zonder kruisreactiviteit
HPV 51	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 68	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 52	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL		
Gist/protozoa			
<i>Candida albicans</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1 x 10 ⁵ cellen/mL
Virussen			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ PFU/ml	HIV-1	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
Cytomegalovirus	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Herpes-simplex-virus 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-virus	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /ml	Herpes-simplex-virus 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Niet-gezochte hoogrisico HPV-genotypen*			
HPV 6	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 53	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 11	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 67	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 26	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 69	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 30	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 70	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 34	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 73	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 42	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 82	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 43	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL	HPV 85	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL
HPV 44	2,5 x 10 ⁶ kopieën/mL		

CFU = kolonievormende eenheden, PFU = plaquevormende eenheden, TD₅₀ = transformatiedosis 50, TCID₅₀ = ineffectieve dosis 50 weefselweek

**In vitro* transcript getest.

**Hoewel geen kruisreactiviteit voor *Trichomonas vaginalis* werd waargenomen, werd wel interferentie waargenomen (zie hieronder).

De analytische gevoeligheid van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay in aanwezigheid van micro-organismen werd beoordeeld met hetzelfde panel dat in Tabel 32 is beschreven, waaraan ook een lage concentratie HPV-geïnfecteerde SiHa-cellen (1,6 cellen per reactie) en HPV-geïnfecteerde HeLa-cellen (0,3 cellen/reactie) is toegevoegd. De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de gevoeligheid van de analyse waren gebaseerd op positiviteit. De aanwezigheid van micro-organismen resulteerde niet in interferentie met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, uitgezonderd *Trichomonas vaginalis* (TV). Er werd interferentie waargenomen met TV wanneer dit aanwezig was in een concentratie groter dan 3 x 10⁴ cellen/ml.

Interferentie

Opmerking: Het testen met mogelijk interfererende stoffen voor de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd uitgevoerd met behulp van het Tigris DTS-systeem. De Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay werd in 2012 voor het Tigris DTS-systeem geïntroduceerd. In 2013 werd de indicatie uitgebreid voor gebruik van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay op Panther-systeem. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietests van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

De in Tabel 33 beschreven stoffen zijn afzonderlijk toegevoegd aan ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens die 1:2,9 waren verdund in STM, in de tabel vermelde concentratie. Alle stoffen zijn getest in de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay in de aanwezigheid en afwezigheid van met HPV geïnfecteerde kweekcellen (SiHa, 1,6 cellen/reactie en HeLa, 0,3 cellen/reactie). Interferentie werd waargenomen met de volgende producten bij grotere concentraties dan de gespecificeerde concentraties: vaginale glijmiddelen (die Polyquaternium 15 bevatten) in een gehalte van 1% g/v, antischimmelcrème (die tioconazol bevat) in een gehalte van 0,03% g/v, slijm in een gehalte van 0,3% g/v, intravaginale hormonen (die progesteron bevatten) in een gehalte van 1% g/v.

Tabel 33: Stoffen die getest zijn op mogelijke interferentie met de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay

Productcategorie	Productmerk of -type	Hoogste geteste concentratie die de assay niet beïnvloedde*
Vaginaal glijmiddel	KY natuurlijk voelende vloeistof	10% v/v
	up & up (targetmerk) glijmiddel-vloeistof	
	Astroglide**	1% w/v
Zaaddodend middel/ contraceptieve gel	Vaginaal anticonceptieschuim (VCF)	10% w/v
	Options Conceptrol vaginale anticonceptiegel	
Antischimmelcrème	up & up (Targetmerk) miconazol 3	10% w/v
	Monistat 3 combinatiepakket	
	up & up (Targetmerk) Tioconazol 1	0,03% w/v
Intiendouche	Summer's Eve intiendouche	10% v/v
	up & up (Target brand) intiendouche	
Intiemspray	Summer's Eve intiemdeodorantespray	10% w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Slijm	Porcine mucin	0,3% w/v
Intravaginale hormonen	Estrace vaginale crème (oestrogeen)	10% w/v
	Crinone crème (progesteron)	1% w/v
Volbloed***	volbloed	5% v/v
Leukocyten	leukocyten	1 x 10 ⁷ cellen/mL
IJsazijnzuur-wasoplossing [^]	IJsazijnzuur-wasoplossing + Cytolyt-oplossing	2,6% v/v

*concentratie in testmonster: ThinPrep-vloeistofcytologiemonster 1:2,9 verdund in STM (vergelijkbaar met overbrengen van het monster in een Aptima-monsteroverdrachtbuisje)

**Glijmiddelen met Polyquaternium 15.

***volbloed verstoort de assay wanneer dit aanwezig was op een testconcentratie van 10% v/v

[^]IJsazijn-wasoplossing werd bereid door 1 deel ijsazijn en 9 delen Cytolyt-oplossing te mengen zoals aangegeven in de bedieningshandleiding van de ThinPrep-systemen.

Literatuur

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, en 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 en 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 en 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 en 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 en 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. Geraadpleegd op donderdag 22 maart 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson en 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. en T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda en M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



Adres Australische sponsor:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de technische ondersteuning en klantenservice, gaat u naar www.hologic.com/support.

Dit product is alleen bedoeld voor gebruik bij *in-vitro* diagnostiek bij mensen.

Ernstige incidenten gerelateerd aan het hulpmiddel binnen de Europese Unie dienen te worden gemeld bij de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waarin de gebruiker en/of de patiënt woonachtig is.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep en Tigris en bijbehorende logo's zijn handelsmerken en/of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of haar dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

SUREPATH en PREPSTAIN zijn handelsmerken van TriPath Imaging, Inc.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiters zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op www.hologic.com/patents.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.
AW-22203-1501 Herz. 001
2022-09

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-22203 Herz. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruiksaanwijzing van de HPV-GT-assay AW-22203 Herz. 001 gemaakt op basis van AW-11504 Herz. 010 om te voldoen aan de regelgeving voor IVDR. • EU-gevareninformatie bijgewerkt • Bijgewerkte delen Algemene informatie en beoogd gebruik, Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, Eisen en opslag voor reagentia, Kwaliteitscontroleprocedure, Monsterafname en - opslag, Geleverde reagentia en materialen, Benodigde en aparat geleverde materialen en Prestaties van de Panther-systeem assay. • Tabel 18 en 19 bijgewerkt van het deel Klinische prestaties van de Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay met SurePath-vloeistofcytologiemonsters. • Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: EG-vertegenwoordiger, CE-markering, informatie inzake de Australische vertegenwoordiger en de technische ondersteuning