

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

Bruksanvisning
Til *in vitro*-diagnostisk bruk
Kun til eksport fra USA

Generell informasjon	2
Tiltenkt bruk	2
Oppsummering og forklaring av testen.	2
Prosedyrens prinsipper.	3
Sammendrag av sikkerhet og ytelse	3
Advarsler og forholdsregler	4
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser.	5
Prøvetaking og oppbevaring.	6
Panther-system	8
Reagenser og materialer som følger med	8
Materialer som er nødvendig, men leveres separat	10
Testprosedyre for Panther-systemet.	11
Prosedyremerknader	13
Kvalitetskontrollprosedyrer	14
Tolking av tester	16
Begrensninger	17
Panther-system forventede resultater: Prevalens av høyrisiko HPV mRNA	18
Assay-ytelse for Panther-systemet	19
Bibliografi	48
Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk	49

Generell informasjon

Tiltenkt bruk

Aptima™ HPV 16 18/45 genotype-assay er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest til kvalitativ deteksjon av E6/E7 viralt messenger RNA (mRNA) av humant papillomavirus (HPV) 16, 18 og 45 i cervikale prøver fra kvinner med positive Aptima HPV-assay-resultater. Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet kan differensiere HPV 16 fra HPV 18 og/eller HPV 45, men differensierer ikke mellom HPV 18 og HPV 45.

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet kan brukes til å teste følgende prøvetyper på Panther-systemet: cervikal prøver innsamlet i ThinPrep™ Pap-prøverør som inneholder PreservCyt™-løsning før og etter Pap-prosessering, cervikale prøver innsamlet med Aptima cervikal prøveinnsamling og transportsett eller cervikale prøver innsamlet i SurePath-konserveringsvæske.

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay er indikert til bruk ved rutinemessig cervikal kreft-screening. Hos kvinner som testes positive eller negative for HPV type 16, 18 eller 45, bør triage brukes eller de bør følges opp iht. fagmessige medisinske retningslinjer, helsepersonellens vurdering av screening, journal og andre risikofaktorer for å vurdere risikoen for cervikal dysplasi og kreft.

Oppsummering og forklaring av testen

Cervikal kreft er en av de vanligste krefttypene blant kvinner i verden. HPV er et etiologisk agens som er ansvarlig for mer enn 99 % av alle tilfeller av cervikal kreft.^{1,2,3} HPV er et vanlig seksuelt overførbart DNA-virus som består av mer enn 100 genotyper.¹

HPV-virusgenomet er en dobbeltrådet DNA-heliks med en lengde på omtrent 7900 basepar. Genomet har åtte overlappende åpne leserammer. Det er seks tidlige (E) gener, to sene (L) gener og én uttranslatert lang kontrollregion. L1- og L2-genene koder for de største og de minste kapsidproteinene. Tidlige gener regulerer HPV-virusreplikasjon. E6- og E7-genene for høyrisiko-HPV-genotyper er kjente onkogener. Proteiner som uttrykkes fra E6/E7 polycistronisk mRNA, endrer cellulære p53- og retinoblastomproteinfunksjoner, noe som vil føre til cellykluskontrollpunkter og cellegenomstabilitet.^{1,4}

Fjorten HPV-genotyper anses som patogene eller har høy risiko for progresjon av cervikal sykdom.⁵ Flere studier har knyttet genotype 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 til sykdomsprogresjon.^{2,6,7} Kvinner som har en vedvarende infeksjon med en av disse typene, har en økt risiko for å utvikle alvorlig cervikal dysplasi eller cervikalt karsinom.^{5,8}

Studier har vist at ulike typer høyrisiko HPV gir ulike nivåer av risiko for å utvikle alvorlig dysplasi eller cervikalt karsinom. På verdensbasis er HPV-type 16, 18 og 45 assosiert med omtrent 80 % av alle invasive tilfeller av cervikal kreft.^{7,10} Disse tre typene finnes i 75 % av alle plateepitelkarsinomer, der type 16 utgjør majoriteten (85 %) av disse infeksjonene. Ved adenokarsinomer finnes HPV-type 16, 18 og 45 i 80–94 % av tilfellene, med type 18 og 45 som utgjør nesten halvparten av disse infeksjonene.^{7,10} Tilstedeværelsen av HPV-type 18 i et tidlig stadium ved cervikal kreft har blitt rapportert å være assosiert med en dårlig prognose.¹¹ HPV-type 18 og 45 er underrapportert i prekankrøse lesjoner. Dette kan skyldes tilstedeværelsen av okkulte lesjoner i cervikalkanalen som er utilgjengelige for kolposkopisk undersøkelse.¹² Hos kvinner som er smittet med HPV-type 16 og/eller 18, er den kumulative risikoen for å utvikle cervikal sykdom 10 ganger høyere sammenlignet med risikoen for sykdomsutvikling forårsaket av andre høyrisikotyper.^{13,14,15}

Prosedurens prinsipper

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet involverer tre hovedtrinn som finner sted i ett rør: målinnfanging, målampifikasjon ved transkripsjonsmediert amplifikasjon (TMA)¹⁶ og deteksjon av amplifikasjonsproduktene (amplikon) ved hjelp av hybridiseringsbeskyttelsesassayet (HPA).¹⁷ Assayet inkluderer en intern kontroll (IC) som skal overvåke nukleinsyreinnfanging, -amplifikasjon og -deteksjon, i tillegg til operatør- eller instrumentfeil.

Prøvene tas i eller overføres til et rør med prøvetransportmedium (STM) som lyserer cellene, frigir mRNA og beskytter dem mot nedbrytning under oppbevaring. Når Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet utføres, isoleres mål-mRNA fra prøven ved hjelp av innfangingsoligomerer som er koblet til magnetiske mikropartikler. Innfangingsoligomerer inneholder sekvenser som er komplementære med bestemte områder på HPV mRNA-målmolekylene samt en streng med deoksyadenosinrester. Under hybridiseringstrinnet hybridiserer de sekvensspesifikke områdene til innfangingsoligomerene til bestemte områder av HPV-mRNA-målmolekylet. Innfangingsoligomer-målkomplekset fanges deretter fra løsningen ved å redusere reaksjonens temperatur til romtemperatur. Denne temperaturreduksjonen gjør at det skjer en hybridisering mellom deoksyadenosinområdet på innfangingsoligomeret og polydeoksytymidinmolekylene som er kovalent festet til de magnetiske partiklene. Mikropartiklene, inkludert de fangede HPV-mRNA-målmolekylene som er bundet til dem, trekkes til siden av reaksjonsrøret ved bruk av magneter, og supernatanten aspireres. Partiklene vaskes for å fjerne rester av prøvematriks som kan inneholder amplifikasjonsinhibitorer.

Etter at målinnfangingen er ferdig, amplifiseres HPV-mRNA ved bruk av TMA som er en transkripsjonsbasert nukleinsyre-amplifikasjonsmetode som anvender to enzymer, MMLV revers transkriptase og T7-RNA-polymerase. Revers transkriptase brukes til å generere en DNA kopi av mål-mRNA-sekvensen som inneholder en promotersekvens for T7-RNA-polymerase. T7 RNA-polymerase produserer flere kopier av RNA-amplikon fra DNA-kopi templatet.

Deteksjon av amplikonet oppnås ved HPA ved bruk av enkelttrådede nukleinsyreprober med kjemiluminescerende merker som er komplementære med amplikonet. De merkede nukleinsyreprobene hybridiserer spesifikt til amplikonet. Seleksjonsreagensen differensierer mellom hybridiserte og ikke-hybridiserte prober ved at merkelappen på de ikke-hybridiserte probene inaktiveres. Under deteksjonstrinnet måles lyset fra de merkede RNA-DNA-hybridene som foton signaler kalt relative lysenheter (RLU) i et luminometer. De endelige assayresultatene tolkes basert på forholdet mellom analyttens signal og grenseverdi (S/CO).

Intern kontroll blir tilsatt i hver enkelt reaksjon ved hjelp av målinnfangingsreagensen. Den interne kontrollen overvåker målinnfangings-, amplifikasjons- og deteksjonstrinnene i assayet. Dobbeltkinetisk assay (DKA) er metoden som brukes for å skille mellom HPV-signalene og IC-signalet.¹⁸ IC og HPV 16 amplikon påvises ved å bruke prober med hurtig lysutsendelse (flasher). IC-signalet i hver reaksjon skilles fra HPV 16-signalet på grunn av styrken til lysutsendelsen. Amplikoner som er spesifikke for HPV 18 og 45, registreres ved bruk av prober med forholdsvis tregere lysutsendelseskinetikk (glower).

Sammendrag av sikkerhet og ytelse

SSP (Sammendrag av sikkerhet og ytelse) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), som er koblet til utstyrsidentifikatorene (Basic UDI-DI). Se BUDI (Basic Unique Device Identifier) for å finne SSP for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet:

54200455DIAGAPTHPVGTVK.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- B. Til profesjonell bruk.
- C. Se *operatørhåndboken for Panther/Panther Fusion-systemet* for å finne flere spesifikke advarsler og forholdsregler relatert til instrumentering.

Laboratorierelatert

- D. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- E. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke spis, drikk eller røyk i anviste arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og settreagenser.
- F. **Advarsel: Irriterende og korroderende:** Unngå at Auto Detect 2 kommer i kontakt med hud, øyne og slimhinner. Hvis denne væsken kommer i kontakt med hud eller øyne, skal disse stedene vaskes med vann. Fortynn eventuelt væskesøl med vann før du tørker det opp.
- G. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. Se *Testprosedyre for Panther-systemet* for mer informasjon.

Prøverelatert


- H. Sørg for tilfredsstillende temperaturforhold under prøvetransport og oppbevaring for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabilitet har ikke blitt evaluert under andre transport- og oppbevaringsforhold enn de som er anbefalt.
- I. Utløpsdatoer oppført på prøvetakings-/overføringssettene og rør gjelder overføringsstedet og ikke teststedet. Prøver som tas/overføres når som helst før disse utløpsdatoene, er gyldige og kan testes hvis de er transportert og oppbevart iht. det aktuelle pakningsvedlegget, selv om dette er etter utløpsdatoene.
- J. Prøvene kan være infeksjøs. Bruk globale forholdsregler når dette assayet utføres. Riktig håndtering av avhendingsmetoder skal bestemmes av laboratoriedirektøren. Kun personell med tilfredsstillende opplæring i håndtering av infeksjøs materialer skal ha tillatelse til å utføre denne prosedyren.
- K. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.
- L. Hvis det blir hull i korkene, kan det renne ut væske i enkelte situasjoner. Se *Testprosedyre for Panther-systemet* for mer informasjon.
- M. ThinPrep flytende cytologiprøver og Aptima CSCT-prøver bør forkastes hvis en prøvetakingsenhet har blitt liggende igjen i prøverøret.
- N. SurePath flytende cytologiprøver bør forkastes hvis en prøvetakingsenhet ikke er til stede i hetteglasset.

Assayrelatert

- O. Oppbevar reagensene ved angitte temperaturer. Assayets ytelse kan påvirkes av bruk av feil oppbevarte reagenser.
- P. Unngå mikrobiell og ribonukleasekontaminasjon av reagenser.
- Q. Ikke bruk kitet etter utløpsdatoen.

- R. Ikke veksle, blande eller kombinere assayreagenser eller kalibratorer fra dette settet med andre partinumre.
- S. Aptima assayvæsker og Auto Detect-reagenser er ikke en del av Master Lot. Hvilken som helst lot kan brukes.
- T. Grundig blanding av assayreagensene er nødvendig for å oppnå forventede assayresultater.
- U. Spisser med hydrofobe pluggen skal brukes.
- V. Noen reagenser i dette settet er merket med fare- og sikkerhetssymboler.

Merk: Farekommunikasjon avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). For informasjon om kommunikasjon av farer som gjelder spesifikt for din region, se det regionsspesifikke Safety Data Sheet Library (HMS-biblioteket) på www.hologic.com. Se symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts for å finne ytterligere informasjon om symbolene.

EU fareinformasjon	
	<p>Seleksjonsreagens BORSYRE 1–5 %</p> <p>ADVARSEL H315 – Irriterer huden</p>
—	<p>Målnnfangingsreagens HEPES 5–10 % EDTA 1–5 % LITIAMHYDROKSIDMONOHYDRAT 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p>Amplifikasjonsreagens HEPES 25–30 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p>Enzymreagens HEPES 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p>Probereagens LAURYL SULFATLITIAM SALT 35–40 % RAVSYRE 10–15 % LITIAMHYDROKSID, MONOHYDRAT 10–15 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagenser skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset. Du finner ytterligere informasjon om oppbevaring nedenfor.

- A. Følgende reagenser oppbevares ved 2 °C til 8 °C (i kjøleanordning) ved mottak:
- HPV 16 18/45 amplifikasjonsreagens
 - HPV 16 18/45 enzymreagens
 - HPV 16 18/45 probereagens
 - HPV 16 18/45 intern kontrollreagens
 - HPV 16 18/45 positive kalibratorer og HPV 16 18/45 negative kalibratorer
- B. Følgende reagenser oppbevares ved 15 °C til 30 °C (i romtemperatur):
- HPV 16 18/45 amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning
 - HPV 16 18/45 enzymreagensrekonstitusjonsløsning
 - HPV 16 18/45 proberekonstitusjonsløsning
 - HPV 16 18/45 målinnfangingsreagens
 - HPV 16 18/45 seleksjonsreagens
- C. Etter rekonstitusjon er følgende reagenser stabile i 30 dager når de oppbevares ved 2 °C til 8 °C:
- HPV 16 18/45 amplifikasjonsreagens
 - HPV 16 18/45 enzymreagens
 - HPV 16 18/45 probereagens
- D. wTCR (arbeidende målinnfangingsreagens) er stabil i 30 dager ved oppbevaring i 15 °C til 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
- E. Kasser eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser og wTCR etter 30 dager eller etter hovedpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- F. Reagenser til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay er stabile i en samlet periode på 72 timer når de oppbevares på Panther-systemet.
- G. Probereagens og rekonstituert probereagens er fotosensitiv. Oppbevar reagensene beskyttet mot lys.
- H. **Ikke frys reagensene.**

Prøvetaking og oppbevaring

- A. Prøvetaking og prosessering

ThinPrep væskecytologi prøver

1. Cervikale prøver tas i ThinPrep Pap Test-hetteglass som inneholder PreservCyt-løsning med prøvetakingsenheter av typen kost eller cyto børste/spatel, i henhold til produsentens instruksjoner.
2. Før eller etter prosessering med ThinPrep 5000-prosessoren, ThinPrep 5000-prosessoren med AutoLoader, eller ThinPrep Genesis-prosessoren, overfører du 1 ml ThinPrep væskebaserte cytologi prøve i et Aptima prøveoverføringsrør iht. pakningsvedlegget for Aptima-prøveoverføringssettet.

SurePath flytende cytologi prøver

1. Ta en SurePath flytende cytologi prøve i henhold til bruksanvisningen for SurePath Pap-testen og/eller PrepStain-systemet.
2. Overfør SurePath flytende cytologi prøve til et Aptima prøveoverføringsrør i henhold til instruksjonene i pakningsvedlegget for Aptima prøveoverføringssett.

Aptima CSCT-prøver

Prøvetaking skal skje iht. bruksanvisningen for CSCT-settet.

B. Transport og oppbevaring før testing

ThinPrep væskecytologiprøver

1. Transporter ThinPrep væskecytologiprøver ved 2 °C til 30 °C.
2. Prøver må overføres til et Aptima prøveoverføringsrør innen 105 dager etter prøvetaking.
3. Før overføringen bør ThinPrep væskecytologiprøver oppbevares mellom 2 °C og 30 °C, men ikke flere enn 30 dager ved temperaturer over 8 °C.
4. ThinPrep væskecytologiprøver som overføres til Aptima prøveoverføringsrør, kan oppbevares mellom 2 °C og 30 °C i inntil 60 dager før testing.
5. Hvis det er behov for å oppbevare dem lenger, kan ThinPrep flytende cytologiprøve eller ThinPrep flytende cytologiprøve fortynnet i prøveoverføringsrøret oppbevares ved -20 °C til -70 °C i opptil 24 måneder.

SurePath flytende cytologiprøver

1. Transporter SurePath flytende cytologiprøver ved 2 °C til 25 °C.
2. Prøver må overføres til et Aptima prøveoverføringsrør innen 7 dager etter prøvetaking.
3. Før overføring bør SurePath flytende cytologiprøver oppbevares ved 2 °C til 25 °C.
4. SurePath flytende cytologiprøver som overføres til Aptima prøveoverføringsrør, kan oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i inntil 7 dager før testing.
5. Overførte SurePath-prøver må behandles med Aptima overføringsløsning før testing med Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay. Behandlede prøver kan oppbevares ved 2 °C til 8 °C i inntil 17 dager før testing med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. Se pakkevedlegget for prøveoverføringssettet for å finne mer informasjon.

Aptima CSCT-prøver

1. Transporter og oppbevar prøver ved 2 °C til 30 °C i inntil 60 dager.
2. Hvis det er behov for å oppbevare dem lenger, kan transportsettprøver oppbevares i transportrør ved -20 °C eller -70 °C i opptil 24 måneder.

C. Oppbevaring av prøver etter testing

1. Prøver som er analysert, skal oppbevares vertikalt i et stativ.
2. Prøverør skal dekket med ny, ren plast eller foliesperre.
3. Hvis analyserte prøver skal fryses eller sendes, skal den penetrerbare korken fjernes, og nye ikke-penetrerbare korker skal settes på prøverørene. Hvis prøvene skal sendes til et annet laboratorium for å testes, må angitte temperaturer opprettholdes. Før du tar korken av tidligere testede prøver med nye korker, må rørene sentrifugeres i 5 minutter ved 420 relativ sentrifugalkraft (RCF) for å presse all væske ned til bunnen av røret.

Merk: Prøver må transporteres i samsvar med gjeldende lokale, nasjonale og internasjonale transportforskrifter.

Panther-system

Reagenser og materialer som følger med

Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay, 100 tester, (3 esker) kat.nr. 303236

Kalibratører kan kjøpes separat. Se de ulike katalognumrene for eskene nedenfor.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-kjøleske
(oppbevares ved 2°C til 8°C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
A	HPV 16 18/45 amplifikasjonsreagens <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre tørket i bufret oppløsning som inneholder < 5 % fyllingsmiddel.</i>	1 hetteglass
E	HPV 16 18/45 enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA polymerase tørket i HEPES bufret oppløsning som inneholder < 10 % fyllingsreagens.</i>	1 hetteglass
P	HPV 16 18/45 probereagens <i>Ikke-infeksiøse kjemiluminescerende DNA-prober (< 500 ng/hetteglass) tørket i suksinatbufret løsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass
IC	HPV 16 18/45 intern kontrollreagens <i>Ikke-infeksiøs RNA-transkript i en bufferløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass

Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-romtemperatureske
(oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
AR	HPV 16 18/45 amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning <i>Vannholdig løsning som inneholder konserveringsmidler.</i>	1 hetteglass
ER	HPV 16 18/45 enzymreagensrekonstitusjonsløsning <i>HEPES bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 hetteglass
PR	HPV 16 18/45 proberekonstitusjonsløsning <i>Suksinatbufret løsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass
S	HPV 16 18/45 seleksjonsreagens <i>600 mM borat bufret løsning som inneholder surfaktant.</i>	1 hetteglass
TCR	HPV 16 18/45 målinnfangingsreagens <i>Bufferløsning som inneholder fastfase og innfangingsoligomerer (< 0,5 mg/ml).</i>	1 hetteglass
	Rekonstitusjonskrager	3
	Strekkodeark for hovedparti	1 ark

Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-kalibratoreske (kat.nr. 303235)
(oppbevares ved 2°C til 8°C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
PCAL1	HPV 16 18/45 positiv kalibrator 1 <i>Ikke-infeksiøs HPV 18 in vitro-transkript ved 750 kopier per ml i en bufferløsning med < 5 % vaskemiddel.</i>	5 hetteglass
PCAL2	HPV 16 18/45 positiv kalibrator 2 <i>Ikke-infeksiøs HPV 16 in vitro-transkript ved 1000 kopier per ml i en bufret løsning med < 5 % vaskemiddel.</i>	5 hetteglass
NCAL	HPV 16 18/45 negativ kalibrator <i>Bufferløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	5 hetteglass

Materialer som er nødvendig, men leveres separat

Merk: Materialer tilgjengelig fra Hologic har oppførte katalognumre, med mindre annet er angitt.

	Kat.nr.
Panther-system	303095
Panther kjøresett	303096
<i>Aptima assayvæskesett (Aptima vaskeoppløsning, Aptima buffer for deaktiveringsvæske og Aptima oljereagens)</i>	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Multirørenheter (MTU-er)</i>	104772-02
<i>Panther avfallspose-sett</i>	902731
<i>Panther avfallsbeholder, deksel</i>	504405
Spisser, 1000 µL filtrert, ledende, væskeføling og til engangsbruk.	901121 (10612513 Tecan)
<i>Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit – utskrivbar	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit (Aptima cervical prøvetakings- og transportsett)	302657
Aptima penetrerbare korker	105668
Ekstra ikke-penetrerbare hetter	103036A
Ekstra korker til 100-test-settene:	
<i>Rekonstitusjonsløsninger for amplifikasjonsreagens og probereagens</i>	CL0041
<i>Rekonstitusjonsløsning for enzymreagens</i>	CL0041
<i>TCR og seleksjonsreagens</i>	501604
Blekemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	—
Pulverfrie engangshansker	—
Plastbelagte overtrekk til laboratoriebenker	—
Lofrie kluter	—
Pipette	—
Aptima overføringsløsningssett (kun for SurePath-prøver)	303658

Alternative materialer

	Kat.nr.
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

Testprosedyre for Panther-systemet

Merk: Se operatørhåndboken for Panther/Panther Fusion-systemet for mer prosedyreinformatjon om Panther-systemet.

A. Preparere arbeidsområdet

Rengjør arbeidsflatene der reagenser og prøver skal tilberedes. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen komme i kontakt med flatene i minst 1 minutt, og følg opp med vannskylning. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn. Dekk til benkeflatene der reagenser og prøver skal tilberedes med rene, absorberende laboratoriebenktrekk med plastbakside.

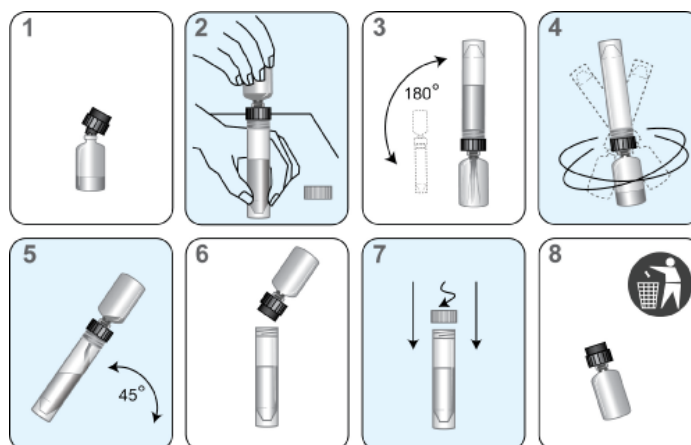
B. Reagenspreparering av et nytt kit

Merk: Reagensrekonstitusjon skal utføres før arbeidet på Panther-systemet begynner.

1. For å rekonstituere amplifikasjons-, enzym- og probereagenser, skal flaskene med frysetørket reagens kombineres med rekonstitusjonsløsningen. Hvis de har vært oppbevart nedkjølt, skal rekonstituerte løsninger nå romtemperatur før de brukes.
 - a. Koble hver rekonstitusjonsløsning med sin frysetørkede reagens. Påse at rekonstitusjonsløsningen og reagensen har samsvarende etikettfarger før du fester rekonstitusjonskragen.
 - b. Kontroller partinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.
 - c. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens og sett enden på rekonstitusjonskragen med spor godt inn i hetteglassåpningen (Figur 1, trinn 1).
 - d. Åpne den samsvarende rekonstitusjonsløsningen, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - e. Sett den andre enden av rekonstitusjonskragen godt inn i flasken mens du holder flasken med løsning på benken (Figur 1, trinn 2).
 - f. Snu de sammensatte flaskene forsiktig. La løsningen renne fra flasken og inn i hetteglasset (Figur 1, trinn 3).
 - g. Virvle løsningen i flasken forsiktig for å blande den godt. Unngå å danne skum når flasken virvles (Figur 1, trinn 4).
 - h. Vent til den frysetørkede reagensen er opptatt i løsningen, og inverter deretter de sammenmonterte flaskene på nytt. Sett dem i 45° vinkel for å minimere skumming (Figur 1, trinn 5). La all væsken renne tilbake i plastflasken.
 - i. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 1, trinn 6).
 - j. Sett korken på igjen på plastflasken. Oppgi operatørens initialer og rekonstitueringsdatoen på etiketten (Figur 1, trinn 7).
 - k. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 1, trinn 8).

Advarsel: Unngå å lage skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge nivågjenkjenningfunksjonen i Panther-systemet.

Merk: Bland amplifikasjons-, enzym-, probe- og seleksjonsreagenser grundig ved å snu dem forsiktig før de lastes på systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.



Figur 1. Rekonstitusjonsprosessen i Panther-systemet

2. Klargjøre arbeidende målinnfangingsreagens (wTCR):
 - a. Ordne flaskene med TCR og IC parvis.
 - b. Kontroller reagenspartinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser i settet blir sammenkoblet.
 - c. Åpne flasken med TCR, og sett hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - d. Åpne flasken med IC, og tøm hele innholdet i flasken med TCR. Regn med at det blir litt væske igjen i IC-flasken.
 - e. Sett hetten på flasken med TCR, og virvle den forsiktig for å blande innholdet. Unngå at det dannes skum under dette trinnet.
 - f. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.
 - g. Kast IC-flasken og hetten.
 - h. Det kan dannes bunnfall i wTCR, noe som kan gi ugyldige resultater på grunn av feil ved volumverifiseringen. Bunnfallet kan løses opp ved å varme wTCR opp ved 42 °C til 60 °C i opptil 90 minutter. La wTCR nå romtemperatur før den tas i bruk. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall.
3. Klargjøre seleksjonsreagensen
 - a. Kontroller reagenslotnummeret på strekkodearket for Master Lot for å sikre at det tilhører kitet.
 - b. Hvis seleksjonsreagensen inneholder bunnfall, skal seleksjonsreagensen varmes opp til 60 °C ± 1 °C i opptil 45 minutter for å gjøre det lettere å løse opp bunnfallet. Bland flasken forsiktig hvert 5. til 10. minutt. La seleksjonsreagensen nå romtemperatur før den tas i bruk. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall eller den er grumset.

Merk: Bland den grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.

- C. Reagenspreparat for tidligere rekonstituerte reagenser
 1. Tidligere rekonstituerte amplifikasjons-, enzym- og probereagenser skal nå romtemperatur (15 °C til 30 °C) før assayet startes.
 2. Hvis den rekonstituerte probereagensen inneholder bunnfall som ikke går tilbake til oppløsning ved romtemperatur, skal den oppvarmes ved en temperatur som ikke overstiger 60 °C i 1 til 2 minutter. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall eller grums.
 3. Hvis wTCR inneholder bunnfall, skal wTCR varmes opp ved 42 °C til 60 °C i inntil 90 minutter. La wTCR nå romtemperatur før den tas i bruk. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall.

4. Hvis seleksjonsreagensen inneholder bunnfall, skal seleksjonsreagensen varmes opp til 60 °C \pm 1 °C i opptil 45 minutter for å gjøre det lettere å løse opp bunnfallet. Bland flasken forsiktig hvert 5. til 10. minutt. La seleksjonsreagensen nå romtemperatur før den tas i bruk. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall eller den er grumset.
5. Bland hver reagens grundig ved å snu den forsiktig før den lastes på systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.
6. Ikke fyll reagenser helt opp. Panther-systemet vil gjenkjenne og avvise flasker som er påfylt.

D. Prøvehåndtering

1. La prøvene (kalibratorer, prøver og brukerleverte eksterne kvalitetskontrollprøver) oppnå romtemperatur før prosessering.
2. **Ikke vortex prøvene.**
3. Kontroller prøverørene før de settes på stativet. Hvis et prøverør inneholder bobler eller har et mindre volum enn det som er vanlig, skal røret sentrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF for å sikre at det ikke er væske i korken.

Merk: Hvis ikke trinn 3 følges, kan det føre til at væske kommer ut fra prøverørskorken.

E. Preparere systemet

Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *operatørhåndboken for Panther/Panther Fusion-systemet* og avsnittet *Prosedyremerknader* nedenfor. Sørg for at det brukes reagensstativ med riktige størrelser og TCR-adaptore.

Prosedyremerknader

A. Kalibratorer

1. For å fungere riktig med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-programvare på Panther-system, kreves to replikater av den negative kalibratoren og hver positiv kalibrator. Ett hetteglass med hver kalibrator kan settes inn hvor som helst på stativet eller hvor som helst på skuffeseksjonen til prøvestativet i Panther-systemet. Prøvepipetteringen vil begynne når ett av følgende to forhold er oppfylt:
 - a. positive og negative kalibratorer prosesseres av Panther-systemet
 - b. gyldige resultater for kalibratorene er registrert på systemet
2. Når kalibratorrørene er pipettert og blir behandlet for et spesifikt reagenskit, kan prøvene kjøres med det tilhørende assayreagenskitet i opptil 24 timer med mindre:
 - a. kalibratorene er ugyldige
 - b. det tilknyttede assayreagenskitet er fjernet fra Panther-systemet
 - c. det tilknyttede assayreagenskitet har oversteget stabilitetsgrensene
3. Forsøk på å pipettere mer enn to replikater fra et kalibratorrør kan føre til utilstrekkelig volum-feil.

B. Temperatur

Romtemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Hansker

Som ved alle reagenssystemer, kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpne rør. Pulverfrie hansker anbefales.

Kvalitetskontrollprosedyrer

A. Kjør gyldighetskriterier

Programvaren bestemmer automatisk kjøregyldighet. Programvaren vil ugyldiggjøre kjøringen dersom noen av følgende forhold oppstår:

- Mer enn ett ugyldig negativ kalibrator-replikat.
- Mer enn ett ugyldig positiv kalibrator 1-replikat.
- Mer enn ett ugyldig positiv kalibrator 2-replikat.
- Mer enn 1 av 6 ugyldige kalibratorreplikater kombinert.

En kjøring kan ugyldiggjøres av en operatør hvis tekniske, operatørbaserte eller instrumentbaserte vanskeligheter observeres ved utførelsen av assayet og er dokumentert.

En ugyldig kjøring må gjentas. Avbrutte kjøringer må gjentas.

B. Kriterer ved kalibratoraksept

Tabellen nedenfor angir RLU-kriteriene for negativ og positiv kalibrator-replikater.

	Panther-system
Negativ kalibrator	
18/45 RLU	≥ 0 og $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ og $\leq 300\ 000$ RLU
Positiv kalibrator 1	
18/45 RLU	$\geq 800\ 000$ og $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
Positiv kalibrator 2	
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ og $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

C. IC-grenseverdi

IC-grenseverdi bestemmes fra IC/16-analyttsignalet fra de gyldige negativ kalibrator-replikatene.

$$\text{IC-grenseverdi} = 0,5 \times [\text{gjennomsnittlig IC/16 RLU av de gyldige negativ kalibrator-replikatene}]$$

D. Analytt 16-grenseverdi

Analytt-grenseverdi for HPV 16 bestemmes fra IC/16 RLU-signalet fra de gyldige negativ kalibrator-replikatene og de gyldige positiv kalibrator 2-replikatene.

$$\text{Analytt 16-grenseverdi} = 2 \times [\text{gjennomsnittlig IC/16 RLU av de gyldige negativ kalibrator-replikatene}] + 0,1 \times [\text{gjennomsnittlig IC/16 RLU av de gyldige positiv kalibrator 2-replikatene}]$$

E. Analytt 18/45-grenseverdi

Analytt-grenseverdi for HPV 18/45 bestemmes fra 18/45 RLU-signalet fra de gyldige negativ kalibrator-replikatene og de gyldige positiv kalibrator 1-replikatene.

$$\text{Analytt 18/45-grenseverdi} = 1 \times [\text{gjennomsnittlig 18/45 RLU av de gyldige negativ kalibrator-replikatene}] + 0,18 \times [\text{gjennomsnittlig 18/45 RLU av de gyldige positiv kalibrator 1-replikatene}]$$

F. Forholdet mellom analytt 16-signal og grenseverdi (S/CO)

Analytt S/CO for HPV 16 bestemmes fra IC/16 RLU-signalet til testprøven og analytt 16-grenseverdi til kjøringen.

$$\text{Analytt 16 S/CO} = \frac{\text{testprøve IC/16 RLU}}{\text{analytt 16-grenseverdi}}$$

G. Forholdet mellom analytt 18/45-signal og grenseverdi (S/CO)

Analytt S/CO for HPV 18/45 bestemmes fra 18/45 RLU-signalet til testprøven og analytt 18/45-grenseverdi til kjøringen.

$$\text{Analytt 18/45 S/CO} = \frac{\text{testprøve 18/45 RLU}}{\text{analytt 18/45-grenseverdi}}$$

Tolking av tester

Testresultatene avgjøres automatisk av assay-programvaren. Et testresultat kan være negativt for både HPV 16 og HPV 18/45, negativt for HPV 16 og positivt for HPV 18/45, positivt for HPV 16 og negativt for HPV 18/45, positivt for både HPV 16 og HPV 18/45, eller ugyldig som bestemt av IC RLU og S/CO-forhold som beskrevet i tabellen nedenfor. Et testresultat kan også være ugyldig på grunn av andre parametere (f.eks. unormal kurveform) utenfor de normale, forventede områdene. Ugyldige testresultater bør føre til ny testing.

Prøver i CSCT-kitet kan fortynnes for å overvinne eventuelle inhiberende stoffer. Fortynn 1 del av den ugyldige prøven til 8 deler av prøvetransportmiddelet (løsningen i CSCT-settrør), f.eks. 560 µl av prøven opp i et nytt CSCT-settrør som inneholder 4,5 ml prøvetransportmiddel. Snu forsiktig den fortynnede prøven for å blande den; unngå skumdannelse. Test den fortynnede prøven i samsvar med standard assayprosedyre.

Merk: Ikke fortynn en ugyldig fortynnet prøve. Hvis en fortynnet prøve gir ugyldig resultat, skal en ny prøve tas fra pasienten.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-resultat	Kriterier
Negativ – 16 Negativ – 18/45	<i>IC/HPV 16 RLU ≥ IC-grenseverdi og HPV 16 S/CO < 1,00 og HPV 18/45 S/CO < 1,00</i>
Negativ – 16 Positiv – 18/45	<i>HPV 16 S/CO < 1,00 og HPV 18/45 S/CO ≥ 1,00 og HPV 18/45 RLU ≤ 3 000 000</i>
Positiv – 16 Negativ – 18/45	<i>HPV 16 S/CO ≥ 1,00 og IC/HPV 16 RLU ≤ 4 000 000 og HPV 18/45 S/CO < 1,00</i>
Positiv – 16 Positiv – 18/45	<i>HPV 16 S/CO ≥ 1,00 og IC/HPV 16 RLU ≤ 4 000 000 og HPV 18/45 S/CO ≥ 1,00 og HPV 18/45 RLU ≤ 3 000 000</i>
Invalid (Ugyldig)	<i>HPV 16 S/CO < 1,00 og HPV 18/45 S/CO < 1,00 og IC/HPV 16 RLU < IC grenseverdi eller IC/HPV 16 RLU > 4 000 000 eller HPV 18/45 RLU > 3 000 000</i>

Begrensninger

- A. Andre prøvetyper enn de som er identifisert i den beregnede bruken, har ikke blitt evaluert.
- B. Ytelsen til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay har ikke blitt evaluert for HPV-vaksinerte personer.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay har ikke blitt evaluert i tilfeller med mistenkt seksuell mishandling.
- D. Prevalens av HPV-infeksjon i en populasjon kan påvirke ytelsen. Positive prediktive verdier reduseres når populasjoner med lav forekomst eller personer uten risiko for infeksjon blir testet.
- E. ThinPrep væskecytologi prøver som inneholder mindre enn 1 ml etter prepareringen av objektglass for ThinPrep Pap-test, er ansett å være uegnet for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.
- F. Testresultatene kan påvirkes av feil prøvetaking, oppbevaring eller prøveprosessering.
- G. Den interne kontrollen overvåker målinnfangings-, amplifikasjons- og deteksjonstrinnene i assayet. Den er ikke ment å kontrollere om cervikal prøvetaking er godt nok.
- H. Et negativt Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-resultat utelukker ikke muligheten for cytologiske abnormiteter eller fremtidig eller underliggende CIN2, CIN3 eller kreft.
- I. Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay gir kvalitative resultater. Derfor kan det ikke trekkes en korrelasjon mellom styrken på det positive assaysignalet og uttrykksnivået av mRNA i en prøve.
- J. Deteksjon av høyrisiko HPV (type 16, 18 og 45) mRNA er avhengig av antall kopier som finnes i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetoder, pasientfaktorer, infeksjonsstadium og tilstedeværelse av interfererende stoffer.
- K. Infeksjon med HPV er ikke en indikator på cytologisk HSIL eller underliggende høygrads CIN, og det tyder heller ikke på at det vil utvikle seg CIN2, CIN3 eller kreft. De fleste kvinner som er smittet med én eller flere høyrisiko HPV-typer, utvikler ikke CIN2, CIN3 eller kreft.
- L. Følgende kan interferere med ytelsen til assayet ved tilstedeværelse ved høyere konsentrasjoner enn det som er angitt: vaginale smøremidler (som inneholder polykvaternium 15) ved 1 % w/v, soppdrepende krem (som inneholder tiokonazol) ved 0,03 % w/v, slim ved 0,3 % w/v, intravaginale hormoner (som inneholder progesteron) ved 1 % w/v, Trichomonas vaginalis ved 3×10^4 celler/ml.
- M. Høye konsentrasjoner av HPV 45 kan redusere muligheten for at Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay påviser tilstedeværelse av HPV 16 ved lave nivåer.
- N. Virkningene av andre potensielle variabler, f.eks. vaginal utflod, bruk av tamponger, osv. samt prøvetakingsvariabler har ikke blitt evaluert.
- O. Bruk av denne anordningen kan være begrenset til personell som er opplært i bruken av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.
- P. Krysskontaminasjon av prøver kan forårsake falskt positive resultater. Frekvensen for carryover for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet var 0,19 %, som fastslått i en ikke-klinisk studie.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay skal tolkes i forbindelse med andre laboratoriedata og kliniske data tilgjengelige for klinikeren.

Forventede resultater for Panther-systemet: Prevalens av høyrisiko HPV-mRNA

Prevalensen av høyrisiko HPV-infeksjon varierer mye og påvirkes av flere faktorer, hvor alder er den største medvirkeren. Mange studier har undersøkt HPV-prevalensen som fastslått gjennom deteksjon av HPV-DNA, men få studier rapporterer prevalens basert på deteksjon av HPV-onkogen mRNA. Kvinner fra en rekke kliniske steder (n = 18), og som representerte en bred geografisk distribusjon og en mangfoldig populasjon (10 delstater i USA), ble registrert i en prospektiv klinisk studie kjent som CLEAR-studien for å evaluere Aptima HPV-assay, som detekterer 14 høyrisiko HPV-typer. Prøver fra kvinner i CLEAR-studien med Aptima HPV-assay-positive resultater på Panther-systemet ble evaluert på tre teststeder med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet i en separat klinisk studie. Prevalensen av HPV 16, 18/45, så vel som de resterende 11 høyrisiko HPV-typene observert i den kliniske studien, basert på resultater av testing med Aptima HPV-assay og Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet, ble kategorisert samlet, etter aldersgruppe og etter teststed. Et negativt resultat for Aptima HPV-assay på Panther-systemet indikerer at ingen av de 14 høyrisiko HPV-typene er til stede, og de ble vurdert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative på Panther-systemet for analysens formål. Resultatene vises i Tabell 1 for populasjonene atypiske plateepitelceller av ubestemt signifikans (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) og negativ for intraepitelial lesjon eller malignitet (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM).

Tabell 1: Prevalens av høyrisiko HPV-mRNA i populasjoner etter aldersgruppe, teststed og alle kombinert

	Positivitetsfrekvens % (x/n)							
	Populasjonen ASC-US (≥ 21 år)				Populasjonen NILM (≥ 30 år)			
	HPV 16- pos	HPV 18/45- pos	HPV 16- og 18/45-pos	11 andre HR*- pos	HPV 16-pos	HPV 18/45- pos	HPV 16- og 18/45-pos	11 andre HR*- pos
All (Alle)	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	<0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
Aldersgruppe (år)								
21 til 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	I/R	I/R	I/R	I/R
30 til 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	<0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
Teststed**								
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)

I/A = ikke aktuelt, HR = høyrisiko, pos = positiv

Merk: Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat på Panther-systemet ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative på Panther-systemet for analysens formål.

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

** I NILM-populasjonen ble ikke alle pasientene med Aptima HPV-assay negative resultater på Panther-system testet med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayet på Panther-system. For analysen i henhold til teststed ble resultatene for disse kvinnene tilfeldig tilordnet ett av de 3 teststedene.

Assay-ytelse for Panther-systemet

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble først lansert på Tigris DTS-systemet i 2012. I 2013 ble indikasjonene utvidet til å bruke Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplattform til Tigris DTS-systemet. Begge systemene skal helautomatisere amplifisert nukleinsyretesting av diagnostiske assayer. Utvalgt assay-ytelsestesting fullført på Tigris DTS-systemet ble utnyttet for å støtte assay-ytelse på Panther-systemet.

Oppsett for klinisk studie av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med ThinPrep væskecytologiprøver

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet ble evaluert med henviste celleprøver oppsamlet fra samtykkende kvinner under den prospektive, kliniske multisenterstudien i USA kjent som CLEAR-studien.

CLEAR-studien – baselineevaluering

CLEAR-studien ble utført for å fastslå den kliniske ytelsen til Aptima HPV-assay på Tigris DTS-systemet for deteksjon av cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 eller mer alvorlig cervikal sykdom (\geq CIN2). CLEAR-studien inkluderte en baseline-evaluering og en 3-årig oppfølgingsevaluering. Kvinner ble registrert i enten ASC-US-studien eller NILM-studien basert på henviste ThinPrep væskebaserte cytologi-resultater fra rutinemessig cervikal kreftscreening. Populasjonen i ASC-US-studien inkluderte kvinner 21 år og eldre med ASC-US-cytologiresultater, og populasjonen i NILM-studien inkluderte kvinner 30 år og eldre med NILM-cytologiresultater.

Kvinner fra 18 kliniske steder, hovedsakelig obstetriske/gynekologiske klinikker, som dekket en bred geografisk distribusjon og en mangfoldig populasjon, ble analysert. Ved baseline ble residuale henviste cytologiprøver testet med både Aptima HPV-assay på Tigris DTS-systemet og en FDA-godkjent HPV-DNA-test. Disse prøvene ble deretter delt inn i alikvoter som ble arkivert og lagret ved -70°C til de ble testet med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet i den kliniske studien av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

Ved baseline ble alle kvinner i ASC-US-studien henvist til kolposkopi, uansett resultat fra Aptima HPV-assay på Tigris DTS-systemet og resultater fra FDA-godkjent HPV-DNA-test. En endocervikal utskrapningsbiopsi (endocervical curettage biopsi, ECC) og cervikale stansebiopsier (1 biopsi fra hver av de 4 kvadrantene) ble tatt. Hvis en lesjon var synlig, ble det tatt en stansebiopsi (rettet metode, 1 biopsi per lesjon), og det ble tatt biopsier fra kvadranter uten synlig lesjon i transformasjonssonen (tilfeldig metode).

I NILM-studien ble kvinner som var positive med Aptima HPV-assay på Tigris DTS-systemet og/eller den FDA-godkjente HPV-DNA-testen, så vel som tilfeldig utvalgte kvinner som var negative med begge assayene, henvist til kolposkopi for baseline-evaluering. En ECC-biopsi ble tatt fra alle kvinner som deltok på kolposkopien. Stansebiopsier ble tatt fra kun synlige lesjoner (direkte metode, 1 biopsi per lesjon).

Sykdomsstatusen ble fastslått ut fra et konsensus-histologisk granskningspanel, som var basert på enighet mellom minst 2 ekspertpatologer. Ekspertpatologene var blinde overfor kvinnenens HPV- og cytologistatus, så vel som hverandres histologidiagnoser. Hvis de 3 patologene var uenige, gjennomgikk alle 3 patologene objektglass med et flerhodet mikroskop for å oppnå konsensus. Utprøvere, klinikere og kvinner var blindet ovenfor HPV-testresultatene til etter fullføring av kolposkopiundersøkelsen, for å unngå bias.

Ved baseline ble den kliniske ytelsen av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay evaluert på Panther-systemet for deteksjon av \geq CIN2 og cervikal intraepitelial neoplasi grad 3 eller mer alvorlig cervikal sykdom (\geq CIN3), sammenlignet med cervikal sykdomsstatus bestemt ved baseline.

CLEAR-studien – oppfølgingsevaluering

Kvinner i NILM-studien på 14 kliniske steder som var kvalifisert til å delta i den 3-årige oppfølgingsfasen av studien hvis; i) det ble utført en kolposkopi ved baseline og kvinnene ikke hadde \geq CIN2, eller ii) det ikke ble utført en kolposkopi ved baseline. Studiens oppfølgingsfase besto av årlige kontroller. Ved disse kontrollene ble det tatt cervikale prøver hos alle kvinnene, og noen kvinner ble også testet med en FDA-godkjent HPV-test. Kvinner med ASC-US eller alvorligere cytologieresultater under oppfølgingsperioden ble henvist til kolposkopi med de samme biopsiprosedyrene og histologiske undersøkelsesprosedyrene som under baselineevalueringen. Cervikal sykdomsstatus ved en oppfølgingskontroll ble ansett som "negativ" basert på NILM-cytologi, eller, for kvinner med unormale cytologieresultater, basert på normal diagnose eller CIN1-diagnose fra et konsensus-histologisk granskningspanel. Kvinner som fikk påvist \geq CIN2 i oppfølgingsperioden, ble vurdert å ha fullført oppfølgingen og deltok ikke på kontroller etter at \geq CIN2 ble påvist. Kvinner som ikke fikk \geq CIN2 påvist i oppfølgingsperioden, men som var med på en studiekontroll i oppfølgingsår 1 og/eller oppfølgingsår 2, og som var med på en studiekontroll i oppfølgingsår 3, ble vurdert å ha fullført oppfølgingen.

Målet med oppfølgingsstudien var å sammenligne den kumulative 3-årige risikoen for cervikal sykdom hos kvinner med positiv Aptima HPV-assay ved baseline og positive Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater ved baseline med den kumulative 3-årige risikoen for cervikal sykdom hos kvinner med positive Aptima HPV-assay-resultater ved baseline og negative Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater ved baseline. 3-årig cervikal sykdomsstatus ble bestemt slik:

- Positiv cervikal sykdomsstatus (\geq CIN2 og/eller \geq CIN3) – kvinner som fikk påvist \geq CIN2 ved baseline eller under oppfølging.
- Negativ cervikal sykdomsstatus ($<$ CIN2) – kvinner som gjennomførte oppfølging uten påvist \geq CIN2 og som ikke ble vurdert å ha "ubestemt" cervikal sykdomsstatus.
- Ubestemt cervikal sykdomsstatus – kvinner som hadde unormale cytologitestresultater under oppfølging og som ikke hadde et påfølgende resultat fra det konsensus-histologiske granskningspanelet, eller kvinner med utilstrekkelig cytologiundersøkelse ved siste kontroll.
- Uteblitt under oppfølging – kvinner som ikke fullførte oppfølgingen, og som ikke ble ansett å ha "ubestemt" cervikal sykdomsstatus.

Klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay for deteksjon av \geq CIN2 og \geq CIN3 ble evaluert i forhold til 3-årig cervikal sykdomsstatus.

Populasjonen ASC-US \geq 21 år: Klinisk ytelse for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med ThinPrep væskecytologiprøver

Totalt 404 evaluerbare kvinner som var 21 år og eldre med ASC-US-cytologieresultater og positive Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet hadde henviste celleprøver som kvalifiserte til testing med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet. Av disse hadde 45 kvinner ikke tilstrekkelig volum av henvist cytologi prøve tilgjengelig for testing i denne studien, og 6 hadde ubestemte sykdomsdiagnoser. Etter analyse av manglende verdier ble disse ikke inkludert i ytelsesberegningene. De 353 evaluerbare kvinnene med bestemt sykdomsstatus hadde gyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater på Panther-systemet basert på reflekstesting fra et positivt Aptima HPA assay-resultat på Panther-systemet. Sekstisju (67) kvinner hadde \geq CIN2, og 30 hadde \geq CIN3.

Av de 353 evaluerbare kvinnene med positive Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet hadde 118 kvinner positive Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater på Panther-systemet, som tydet på tilstedeværelse av HPV 16 og/eller HPV 18/45; 235 hadde negative resultater, som tydet på tilstedeværelse av én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene som detektert av Aptima HPV-assay (dvs. HPV-type 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68). Ytterligere 539 evaluerbare kvinner 21 år og eldre med ASC-US-cytologieresultater hadde negative Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet. Et negativt resultat for Aptima HPV-assay indikerer at ingen av de 14 høyrisiko HPV-typene er til stede, og ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negativt på Panther-systemet for analysens formål. Prevalensen av \geq CIN2 og \geq CIN3 hos evaluerbare kvinner med ASC-US-cytologieresultater var hhv. 9,1 % og 3,8 %. Basert på testing med Panther-systemet er resultatene av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay i henhold til Aptima HPV-assay-resultater og diagnosen fra det konsensus-histologiske granskningspanelet angitt i Tabell 2.

Tabell 2: Populasjonen ASC-US \geq 21 år: Resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay i henhold til diagnose fra konsensus-histologisk granskningspanel

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat*	Tolkning	Diagnose fra konsensus-histologisk granskningspanel						
			Ubestemt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kreft	Samlet
Positiv	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-pos	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	HPV 18/45-pos	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16-neg, HPV 18/45-neg	Andre HR HPV-pos	2	132	70	23	10	0	237
Samlet			6	182	104	37	29	1	359
Negativ	HPV 16/18/45-neg***	HR HPV-neg	13	450	75	10	4	0	552
Samlet			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, CIN1 = cervical intraepitelial neoplasi grad 1, HR = høyrisiko, neg = negativ, pos = positiv
 *Alle prøver hadde endelige resultater (ved endelig testing eller etter korrigering av ugyldige innledende resultater ifølge prosedyre).

**19 kvinner møtte opp til kolposkopi, men en diagnose kunne ikke stilles pga. følgende: < 5 biopsiprøver tatt, alle med histologiretultater på normal/CIN1 (n = 15), ingen biopsier tatt (n = 3), og biopsiglass tapt (n = 1).

***Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

****En kvinne hadde adenokarsinom in situ (AIS).

Den absolutte risikoen for sykdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) i henhold til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultat og Aptima HPV-assay-resultat vises i Tabell 3. Risikoen for \geq CIN2 hos kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 var 28,8 % sammenlignet med 14,0 % hos kvinner med én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene, og 2,6 % hos kvinner uten høyrisiko HPV-typer. Absolutt risiko vises etter aldersgruppe i Tabell 4.

Tabell 3: Populasjonen ASC-US \geq 21 år: Absolutt risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolutt risiko (95 % KI)	Absolutt risiko (95 % KI)
Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	28,8 (34/118) (22,2; 35,7)	16,9 (20/118) (12,1; 21,8)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	37,1 (26/70) (27,4; 47,4)	21,4 (15/70) (13,8; 29,5)
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	13,3 (6/45) (5,5; 25,1)	8,9 (4/45) (2,9; 19,1)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	66,7 (2/3) (15,2; 98,2)	33,3 (1/3) (1,8; 84,6)
	HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	14,0 (33/235) (10,7; 17,7)	4,3 (10/235) (2,3; 6,7)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	19,0 (67/353) (16,8; 21,1)	8,5 (30/353) (7,1; 9,6)
Negativ	HPV 16/18/45-neg*	HR HPV-neg	2,6 (14/539) (1,5; 4,0)	0,7 (4/539) (0,2; 1,6)
Prevalens			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 4: Populasjonen ASC-US ≥ 21 år: Absolutt risiko for ≥ CIN2 og ≥ CIN3 for resultater for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay etter aldersgruppe

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

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Den relative sykdomsrisikoen for positive Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-resultater sammenlignet med negative resultater vises i Tabell 5. Kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 11,1 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN2 og 22,8 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN3 sammenlignet med kvinner uten høyrisiko HPV-typene. Kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 2,1 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN2 og 4,0 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN3 sammenlignet med kvinner med én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene.

Tabell 5: Populasjonen ASC-US \geq 21 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay

Tolkning av Aptima assay-resultat*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relativ risiko (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra HR HPV-negative	11,1 (6,2; 20,0)	22,8 (8,0; 65,6)
HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra andre HR HPV-positive	2,1 (1,3; 3,1)	4,0 (1,9; 8,2)
Andre HR HPV-positive kontra HR HPV-negative	5,4 (2,9; 9,9)	5,7 (1,8; 18,1)
HR HPV-positive kontra HR HPV-negative	7,3 (4,2; 12,8)	11,5 (4,1; 32,2)
Prevalens	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Sannsynlighetsforholdene (\geq CIN2 og \geq CIN3) til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assayresultatet vises i Tabell 6. Kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 4,1 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN2 og 5,2 ganger så stor sannsynlighet for \geq CIN3.

Tabell 6: Populasjonen ASC-US \geq 21 år: Sannsynlighetsforholdene for \geq CIN2 og \geq CIN3 i henhold til Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay- og Aptima HPV-assay-resultater

Tolkning av Aptima assay-resultat*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-positive	4,1 (2,9; 5,6)	5,2 (3,5; 7,0)
Andre HR HPV-positive	1,6 (1,2; 2,1)	1,1 (0,6; 1,8)
HR HPV-negative	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,4)

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Populasjonen NILM \geq 30 år: Klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med ThinPrep væskecytologiprøver ved baseline

Totalt 512 evaluerbare kvinner 30 år og eldre med NILM-cytologiresultater og positive Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet hadde henviste cytologiprøver som kvalifiserte til testing med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay. Av disse hadde 21 kvinner (11 gikk til kolposkopi, og 10 gikk ikke til kolposkopi) ikke henvist cytologiprøve-volum tilgjengelig for testing i denne studien. Etter analyse av manglende verdier ble disse ikke inkludert i ytelsesberegningene. De 491 evaluerbare kvinnene hadde gyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater. Av disse fikk 273 kolposkopi. Fjorten (14) kvinner hadde \geq CIN2, og 10 hadde \geq CIN3; 245 kvinner hadde normal/CIN1-histologi; 14 kvinner hadde ubestemt sykdomsstatus.

Av de 259 evaluerbare kvinnene med bestemt sykdomsstatus og positive Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet ved baseline hadde 65 kvinner positive Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater på Panther-systemet, som tydet på tilstedeværelse av HPV 16 og/eller HPV 18/45; 194 hadde negative resultater, som tydet på tilstedeværelse av én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene. Ytterligere 549 evaluerbare kvinner 30 år og eldre med NILM-cytologiresultater og bestemt sykdomsstatus hadde negative Aptima HPV-assayresultater på Panther-systemet. Et negativt resultat for Aptima HPV-assay indikerer at ingen av de 14 høyrisiko HPV-typene er til stede, og ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negativt på Panther-systemet for analysens formål. Resultatene av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay i henhold til Aptima HPV-assay-resultat og diagnosen fra det konsensus-histologiske granskningspanelet vises i Tabell 7.

Tabell 7: Populasjonen NILM \geq 30 år: Resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay i henhold til diagnose fra konsensus-histologisk granskningspanel ved baseline

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat*	Tolkning	Diagnose fra konsensus-histologisk granskningspanel						
			Ubestemt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kreft	Samlet
Positiv	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-pos	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	HPV 18/45-pos	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16-neg, HPV 18/45-neg	Andre HR HPV-pos	11	175	12	3	4	0	205
Samlet			14	232	13	4	7	3	273
Negativ	HPV 16/18/45-neg***	HR HPV-neg	31	527	16	5	1	0	580
Samlet			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*Alle prøver hadde endelige gyldige resultater (ved endelig testing eller etter korrigering av ugyldige innledende resultater ifølge prosedyre).

**45 kvinner møtte opp til kolposkopi, men en diagnose kunne ikke stilles pga. følgende årsaker: konsensus kunne ikke oppnås på grunn av utilstrekkelige prøver (n = 29), ingen biopsier tatt pga. underliggende faktorer (n = 13), ingen biopsier tatt eller gransket pga. feil (n = 3).

***Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

****Tre kvinner hadde adenokarsinom in situ (AIS).

Av de 491 kvinnene med positive Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet og Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater på Panther-systemet hadde 232 kvinner uverifisert (inkludert ubestemt) sykdomsstatus (Tabell 8). Av de 10 348 kvinnene med negative Aptima HPV-assay-resultater fra den opprinnelige CLEAR-studien hadde 9799 kvinner en uverifisert sykdomsstatus. Fordi studien var designet slik at kun tilfeldig utvalgte kvinner med negativt resultat for både Aptima HPV-assay på Tigris DTS-systemet og den FDA-godkjente HPV-DNA-testen ble henvist til kolposkopi, var andelen kvinner med uverifisert sykdomsstatus høy i denne gruppen (96,2 %). For å justere for denne verifikasjonsbiasen ble det brukt en multippel imputeringsmetode til å estimere antallet kvinner med sykdom som ville ha blitt identifisert hvis alle kvinner hadde fått kolposkopi. Med denne metoden ble manglende sykdomsstatus tilskrevet resultatene av Aptima HPV-assay på Panther-systemet, Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet og den FDA-godkjente HPV-DNA-testen. Både verifikasjonsbiasjusterte ytelsesestimater og ujusterte ytelsesestimater, basert på de 808 kvinnene med verifisert sykdomsstatus, vises.

Tabell 8: Populasjonen NILM \geq 30 år: Klassifisering av evaluerbare NILM-kvinner i henhold til Aptima HPV-assay-, Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay-, HPV-DNA-testresultater, sykdomsstatus (\geq CIN2 og \geq CIN3) og sykdomsverifikasjonsstatus ved baseline

Resultat fra Aptima HPV-assay*	AHPV-GT-assay-resultat*	HPV DNA-test	Totalt antall kvinner	Verifisert sykdomsstatus: \geq CIN2		Verifisert sykdomsstatus: \geq CIN3		Uverifisert sykdomsstatus
				Kvinner med sykdom (\geq CIN2)	Kvinner uten sykdom ($<$ CIN2)	Kvinner med sykdom (\geq CIN3)	Kvinner uten sykdom ($<$ CIN3)	Kvinner med ukjent sykdomsstatus (% ukjente)
Positiv	Positiv	Positiv	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positiv	Negativ	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positiv	Intet resultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativ	Positiv	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negativ	Negativ	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negativ	Intet resultat**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Samlet			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negativ	I/A***	Positiv	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	I/A***	Negativ	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	I/A***	Intet resultat**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Samlet			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, I/A = ikke aktuelt

*Alle prøver hadde endelige gyldige resultater (ved endelig testing eller etter korrigering av ugyldige innledende resultater ifølge prosedyre).

**616 kvinner med Aptima HPV-assay-resultater fikk ingen HPV-DNA-testresultater, hovedsakelig pga. utilstrekkelig cytologiprøvevolum.

***Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Den justerte absolute risikoen for sykdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) ved baseline i henhold til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultat og Aptima HPV-assay-resultat vises i Tabell 9a. Risikoen for \geq CIN2 hos kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 var 9,7% sammenlignet med 3,2% hos kvinner med én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene, og 0,7% hos kvinner uten høyrisiko HPV-typer. De ujusterte absolute risikoene for sykdom vises samlet i Tabell 9b og etter aldersgruppe i Tabell 10.

Tabell 9a: Populasjonen NILM \geq 30 år: Absolutt risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (verifikasjonsbiasjusterte estimater) ved baseline

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolutt risiko (95 % KI)	Absolutt risiko (95 % KI)
Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	9,7 (4,6; 20,2)	8,5 (3,8; 19,2)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	10,4 (4,0; 27,1)	10,3 (3,9; 27,1)
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	8,8 (2,9; 26,4)	6,5 (1,7; 25,1)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	3,2 (1,6; 6,3)	1,8 (0,6; 4,9)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	4,6 (2,8; 7,4)	3,2 (1,7; 5,9)
Negativ	HPV 16/18/45-neg*	HR HPV-neg	0,7 (0,2; 2,5)	0,2 (0,0; 4,8)
Prevalens			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ, I/A = ikke aktuelt

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 9b: Populasjonen NILM \geq 30 år: Absolutt risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (ujusterte estimater) ved baseline

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolutt risiko (95 % KI)	Absolutt risiko (95 % KI)
Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	10,8 (7/65) (5,1; 17,7)	9,2 (6/65) (4,3; 14,2)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	12,5 (4/32) (3,7; 25,2)	12,5 (4/32) (3,9; 23,1)
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	9,4 (3/32) (2,2; 21,8)	6,3 (2/32) (0,9; 16,8)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	0,0 (0/1) (0,0; 93,5)	0,0 (0/1) (0,0; 93,4)
	HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	3,6 (7/194) (1,7; 6,0)	2,1 (4/194) (0,7; 3,9)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	5,4 (14/259) (3,7; 6,8)	3,9 (10/259) (2,6; 4,5)
Negativ	HPV 16/18/45-neg*	HR HPV-neg	1,1 (6/549) (0,5; 1,9)	0,2 (1/549) (0,0; 0,8)
Prevalens			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ, I/A = ikke aktuelt

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 10: Populasjonen NILM ≥ 30 år: Absolutt risiko for ≥ CIN2 og ≥ CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay etter aldersgruppe (ujusterte estimater) ved baseline

	Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	≥ CIN2	≥ CIN3
				Absolutt risiko (95 % KI)	Absolutt risiko (95 % KI)
30 til 39 år	Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	8,1 (3/37) (2,0; 16,4)	5,4 (2/37) (0,9; 12,3)
		HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	0 (0/17) (0,0; 15,5)	0 (0/17) (0,0; 14,3)
		HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	15,0 (3/20) (3,9; 30,6)	10,0 (2/20) (1,0; 22,8)
		HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	I/A (0/0)	I/A (0/0)
		HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	3,6 (4/111) (1,2; 6,2)	2,7 (3/111) (0,7; 4,7)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	4,7 (7/148) (2,6; 6,1)	3,4 (5/148) (1,6; 4,3)	
	Negativ	HPV 16/18/45-neg*	HR HPV-neg	0,9 (2/230) (0,1; 2,2)	0,4 (1/230) (0,0; 1,6)
Prevalens				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 år	Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	14,3 (4/28) (4,8; 26,4)	14,3 (4/28) (5,0; 21,9)
		HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	26,7 (4/15) (6,4; 47,9)	26,7 (4/15) (6,5; 43,1)
		HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	0 (0/12) (0,0; 21,5)	0 (0/12) (0,0; 18,6)
		HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	0,0 (0/1) (0,0; 93,4)	0,0 (0/1) (0,0; 93,1)
		HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	3,6 (3/83) (1,0; 7,8)	1,2 (1/83) (0,0; 4,1)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	6,3 (7/111) (3,3; 8,9)	4,5 (5/111) (2,3; 5,4)	
	Negativ	HPV 16/18/45-neg*	HR HPV-neg	1,3 (4/319) (0,4; 2,3)	0 (0/319) (0,0; 0,8)
Prevalens				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ, I/A = ikke aktuelt

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Den relative risikoen for sykdom for positive kontra negative Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater er angitt i Tabell 11 (justert for verifikasjonsbias) og Tabell 12 (ujustert). Kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 12,9 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN2 og 53,3 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN3 sammenlignet med kvinner uten høyrisiko HPV-typer. Kvinner med HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 3,0 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN2 og 4,8 ganger så stor sannsynlighet for å ha \geq CIN3 sammenlignet med kvinner med én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene.

Tabell 11: Populasjonen NILM \geq 30 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (verifikasjonsbiasjusterte estimater) ved baseline

Tolkning av Aptima Assay-test*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relativ risiko (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra HR HPV-neg	12,9 (3,1; 54,6)	53,3 (1,5; > 999)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra andre HR HPV-pos	3,0 (1,1; 8,8)	4,8 (1,2; 19,2)
Andre HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	4,3 (1,2; 15,1)	11,0 (0,4; 289,2)
HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	6,1 (1,8; 21,0)	20,2 (0,7; 567,7)
Prevalens	1,1%	0,8%

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 12: Populasjonen NILM \geq 30 år: Relativ risiko for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (ujusterte estimater) ved baseline

Tolkning av Aptima Assay-test*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relativ risiko (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra HR HPV-neg	9,9 (3,4; 28,4)	50,7 (6,2; 414,4)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra andre HR HPV-pos	3,0 (1,1; 8,2)	4,5 (1,3; 15,4)
Andre HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	3,3 (1,1; 9,7)	11,3 (1,3; 100,7)
HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	4,9 (1,9; 12,7)	21,2 (2,7; 164,7)
Prevalens	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Sannsynlighetsforholdene (\geq CIN2 og \geq CIN3) ved baseline til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultatet vises i Tabell 13 (justert for verifikasjonsbias) og Tabell 14 (ujustert). HPV-type 16, 18 og/eller 45 hadde 11,2 ganger så stor sannsynlighet for å være til stede hos kvinner med \geq CIN2 og 24,1 ganger så stor sannsynlighet for å være til stede i en kvinne med \geq CIN3 ved baseline.

Tabell 13: Populasjonen NILM \geq 30 år: Sannsynlighetsforhold for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (verifikasjonsbiasjusterte estimater) ved baseline

Tolkning av Aptima assay-resultat*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-positive	11,2 (3,3; 38,4)	24,1 (2,6; 225,9)
Andre HR HPV-positive	3,5 (1,3; 9,4)	4,7 (0,7; 29,8)
HR HPV-negative	0,8 (0,6; 1,1)	0,4 (0,1; 2,2)

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 14: Populasjonen NILM \geq 30 år: Sannsynlighetsforhold for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay (ujusterte estimater) ved baseline

Tolkning av Aptima assay-resultat*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)	Sannsynlighetsforhold (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-positive	4,8 (2,1; 8,5)	7,4 (3,3; 12,0)
Andre HR HPV-positive	1,5 (0,7; 2,5)	1,5 (0,5; 2,9)
HR HPV-negative	0,4 (0,2; 0,8)	0,1 (0,0; 0,6)

KI = konfidensintervall, HR = høyrisiko

*Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Populasjonen NILM ≥ 30 år: Klinisk ytelse for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay etter 3 års oppfølging

Det var 10 822 kvinner som var 30 år og eldre med NILM-cytologiresultater og positive Aptima HPV-assay-resultater og gyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater eller negative Aptima HPV-assay-resultater på Panther-systemet ved baseline som var godkjent for oppfølgingsfasen. Blant kvinnene uten ≥ CIN2 fullførte 67,0 % (7235 / 10 802) av kvinnene en cervixcytologi-kontroll i år 1, 60,3 % (6505 / 10 793) i år 2 og 58,7 % (6330 / 10 786) i år 3. Totalt fullførte 58,8 % (6366 / 10 822) kvinner studien (hadde ≥ CIN2 ved baseline eller under oppfølging) og/eller gjennomførte nødvendige kontroller.

Blant de 10 822 deltakerne hadde 490 (4,5 %) kvinner Aptima HPV-assay-positive resultater ved baseline og gyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater. Blant disse 490 kvinnene hadde 247 (50,4 %) enten positiv eller negativ 3-årig sykdomsstatus basert på cytologi eller kolposkopi-/biopsiresultater. Tjuefem (25) kvinner hadde ≥ CIN2, inkludert 18 med ≥ CIN3. 222 kvinner hadde normal/CIN1 histologi.

Av de 247 evaluerbare kvinnene med 3-årig sykdomsstatus og positive Aptima HPV-assayresultater hadde 47 (19,0 %) positive Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater, noe som tydet på tilstedeværelse av HPV 16 og/eller HPV 18/45 over klinisk grenseverdi; 200 (81,0 %) hadde negative resultater, noe som tydet på tilstedeværelse av én eller flere av de andre 11 høyrisiko HPV-typene over den kliniske grenseverdien.

De resterende 10 332 kvinnene hadde negative Aptima HPV-assay-resultater ved baseline under CLEAR-studien. Av disse hadde 57,6 % (5946 / 10 322) en 3-årig sykdomsstatus. Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål. Resultatene av Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ved baseline og det konsensus-histologiske granskningspanelets 3-årige sykdomsstatus (inkluderer baseline og oppfølgingsevaluering) er angitt i Tabell 15.

Tabell 15: Populasjonen NILM ≥ 30 år: Klassifisering av kvinner som er kvalifisert for oppfølgingsfasen etter resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay ved baseline og Aptima HPV-assay og sykdomsstatus bestemt ved baseline- og oppfølgingsfasene

Aptima HPV Analyseresultat	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	3-årig sykdomsstatus (inkluderer baseline og oppfølgingsevaluering)							
			Uteblitt under oppfølging	Ubestemt*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kreft	Samlet
Positiv	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-pos	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	HPV 18/45-pos	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16-neg, HPV 18/45-neg	Andre HR HPV-pos	168	22	178	8	4	10	0	390
Samlet			216	27	212	10	7	15	3	490
Negativ	HPV 16/18/45-neg**	HR HPV-neg	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Samlet			4 366	263	6 091	56	23	20	3 [^]	10 822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay, HR = høyrisiko, neg = negativ, pos = positiv

*Kvinner som hadde unormale cytologiresultater under oppfølgingen og som ikke hadde et påfølgende resultat fra det konsensus-histologiske granskningspanelet, eller kvinner med utilstrekkelig cytologi ved siste kontroll.

**Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

[^]Tre kvinner hadde adenokarsinom in situ (AIS).

Den 3-årige kumulative risikoen for sykdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) er basert på Kaplan-Meier-estimat (analyse av overlevelse i tabellformat) og inkluderer sykdom påvist ved baseline eller under oppfølging. Kvinner som hadde noen indikasjoner på sykdom (ASC-US eller mer alvorlige cytologieresultater), men uten resultat fra det konsensus-histologiske granskningspanelet, ble inkludert i analysen ved å bruke en metode med multipl imputasjon for å predikere antall kvinner med sykdom som ville blitt identifisert hvis kvinnene hadde fått utført kolposkopi.

3-årig kumulativ absolutt risiko for sykdom (\geq CIN2 og \geq CIN3) for Aptima HPV-assay-resultater og Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater er angitt i Tabell 16. 3-årig kumulativ relativ risiko for sykdom for positive og negative utfall for Aptima 16 18/45 genotype-assay er angitt i Tabell 17.

Tabell 16: Populasjonen NILM \geq 30 år: 3 års kumulativ risiko* for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay ved baseline

Resultat fra Aptima HPV-assay	AHPV-GT-assay-resultat	Tolkning	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolutt risiko (95 % KI)	Absolutt risiko (95 % KI)
Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45-pos	16,5 (9,4; 28,1)	11,9 (6,0; 22,8)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	Kun HPV 16-pos	21,4 (10,8; 39,7)	18,6 (8,7; 37,3)
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Kun HPV 18/45-pos	12,2 (4,7; 29,6)	5,4 (1,3; 21,1)
	HPV 16-pos, HPV 18/45-pos	HPV 16- og 18/45-pos	I/R	I/R
	HPV 16/18/45-neg	Andre HR HPV-pos	5,7 (3,4; 9,5)	3,8 (2,0; 7,2)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	7,9 (5,4; 11,3)	5,4 (3,5; 8,5)
Negativ	HPV 16/18/45-neg**	HR HPV-neg	0,3 (0,2; 0,5)	0,1 (0,0; 0,2)
Prevalens			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay, HR = høyrisiko, I/A = ikke aktuelt, neg = negativ, pos = positiv

*3-årig kumulativ risiko justert for annen mulig bias var lik risikoene i denne tabellen. På grunn av forventede forskjeller i risiko ved år 1 og år 2 for de to gruppene av kvinner i oppfølgingsstudien (de som fikk utført kolposkopi ved baseline og de som ikke fikk utført kolposkopi ved baseline), var det kun den 3-årige kumulative risikoen for de kombinerte gruppene som ble rapportert.

**Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 17: Populasjonen NILM \geq 30 år: 3 års kumulativ relativ risiko* for \geq CIN2 og \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og Aptima HPV-assay ved baseline

Tolkning av Aptima Assay-test**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relativ risiko (95 % KI)	Relativ risiko (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra HR HPV-neg	51,2 (25,9; 101,0)	129,6 (42,7; 393,5)
HPV 16- og/eller 18/45-pos kontra andre HR HPV-pos	2,9 (1,4; 6,2)	3,1 (1,2; 7,9)
Andre HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	17,6 (8,9; 34,9)	42,0 (14,2; 124,0)
HR HPV-pos kontra HR HPV-neg	24,3 (13,7; 43,2)	59,5 (22,0; 161,0)
Prevalens	0,7%	0,3%

KI = konfidensintervall; HR = høyrisiko; neg = negativ; pos = positiv

*3-årig kumulativ risiko justert for annen mulig bias var lik risikoene i denne tabellen. På grunn av forventede forskjeller i risiko ved år 1 og år 2 for de to gruppene av kvinner i oppfølgingsstudien (de som fikk utført kolposkopi ved baseline og de som ikke fikk utført kolposkopi ved

baseline), var det kun den 3-årige kumulative risikoen for de kombinerte gruppene som ble rapportert.

**Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Den 3-årige kumulative prevalensen av \geq CIN2 og \geq CIN3 hos kvinner med NILM-cytologiresultater ved baseline var henholdsvis 0,7 % og 0,3 %. Den relative risikoen for påvist \geq CIN2 hos kvinner med positive HPV 16- og/eller 18/45-resultater kontra andre HR HPV-positive resultater var 2,9 (95 % KI: 1,4; 6,2), noe som indikerer at \geq CIN2 ble påvist hos kvinner med positive HPV 16- og/eller 18/45-resultater 2,9 ganger hyppigere enn hos kvinner med andre HR HPV-positive resultater. Den relative risikoen for \geq CIN3 var 3,1 (95 % KI: 1,2; 7,9). Den relative risikoen for påvist \geq CIN2 hos kvinner med andre HR HPV-positive resultater kontra HR HPV-negative resultater var 17,6 (95 % KI: 8,9; 34,9), noe som indikerer at \geq CIN2 ble påvist hos kvinner med andre HPV-positive resultater 17,6 ganger hyppigere enn hos kvinner med HR HPV-negative resultater. Den relative risikoen for \geq CIN3 var 42,0 (95 % KI: 14,2; 124,0).

Klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med SurePath flytende cytologiprøver

SurePath flytende cytologiprøver ble oppsamlet fra canadiske kvinner som ble henvist til oppfølging på grunn av én eller flere unormale celleprøver, en HPV-infeksjon eller andre grunner. En aliquot (0,5 ml) av hver prøve ble overført til et Aptima prøveoverføringsrør og deretter behandlet med Aptima overføringsløsning. Ett enkelt replikat av hver prøve ble testet med Aptima HPV-assay (n = 500). Positive prøver ble deretter testet med Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay, og Aptima HPV-assay-resultater vises i Tabell 18. Lignende resultater vises for den kommersielt tilgjengelige HPV-PCR-testen, som skiller HPV 16 og HPV 18, men ikke HPV 45, separat fra de andre høyrisiko genotypene. Den relative sykdomsrisikoen for genotype-positive resultater sammenlignet med negative resultater vises i Tabell 19 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og HPV-PCR-testen.

Tabell 18: Absolutt risiko for \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og en kommersielt tilgjengelig HPV-PCR-test

HR HPV-resultat	Genotyperesultat	Tolkning	Aptima absolutt risiko \geq CIN3 (95 % KI)	HPV PCR absolutt risiko \geq CIN3 (95 % KI)
Positiv	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45*-pos	HPV 16- og/eller HPV 18/45*-pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16-pos og HPV 18/45*-neg	Kun HPV 16-pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16-neg og/eller HPV 18/45*-pos	Kun HPV 18/45*-pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16-pos og/eller HPV 18/45*-pos	HPV 16- og HPV 18/45*-pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16-neg og/eller HPV 18/45*-neg	Andre HR HPV-pos	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos eller neg	HR HPV-pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negativ**	HPV 16-neg og/eller HPV 18/45*-neg	HR HPV-neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prevalens (%)			4,2%	4,6%

HR = høyrisiko, pos = positiv, neg = negativ

*HPV PCR-testen skiller kun HPV 16 og HPV 18 fra de andre 12 høyrisiko-genotypene, inkludert HPV 45.

**Kvinner med negativt Aptima HPV-assay-resultat ble klassifisert som Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-negative for analysens formål.

Tabell 19: Relativ risiko for \geq CIN3 for resultater av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay og en kommersielt tilgjengelig HPV-PCR-test

Aptima Assay-resultater		HPV PCR-testresultater	
Tolking av tester	Relativ risiko \geq CIN3 (95 % KI)	Tolking av tester	Relativ risiko \geq CIN3 (95 % KI)
HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra HR HPV-negativ	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra HR HPV-negativ	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra andre HR HPV-positive	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16- og/eller 18/45-positive kontra andre HR HPV-positive	3,1 (1,8-5,3)
Andre HR HPV-positive kontra HR HPV-negativ	4,2 (1,8-10,1)	Andre HR HPV-positive kontra HR HPV-negativ	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV-positive kontra HR HPV-negativ	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV-positive kontra HR HPV-negativ	14,4 (5,3-39,5)
Prevalens	4,2%	Prevalens	4,6%

Klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med prøvetaking og transport av cervikale prøver

CSCT-prøver ble tatt fra kvinner ved rutinemessig screening eller oppfølgingskontroller og testet med Aptima HPV-assay. Residuale CSCT-prøver (n = 378) med et positivt Aptima HPV-assay-resultat ble testet med Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay på Tigris DTS-systemet. HPV-genotypen for hver prøve ble fastslått med en DNA-genotypetest. Prøver med uoverensstemmende resultater mellom genotypetesten (DNA og Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay) ble testet med en validert revers-transkriptase PCR-sekvenseringstest for å bestemme HPV 16-, HPV 18- og HPV 45-statusen. Klinisk samsvar (positivt og negativt) for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay for deteksjon av høyrisiko HPV 16, 18 og 45 ble fastslått. Resultatene er angitt i Tabell 20.

Tabell 20: Klinisk samsvar i Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay på Tigris DTS-systemet for deteksjon av høyrisiko HPV 16, 18 og 45 i CSCT-prøver

		Referansem metode				Samlet
		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
	Samlet	126	44	9	199	378

pos = positiv, neg = negativ

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

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

Klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med prøvetaking og transport av cervikale prøver

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-ytelsen ble evaluert ved å bruke CSCT-prøver tatt fra kvinner som ble henvist til en oppfølgingskontroll på grunn av et unormalt cervixcytologi-resultat. Prøvene ble først testet med Aptima HPV-assay (n = 651). Prøver med et positivt Aptima HPV-assay-resultat (n = 414) ble deretter testet med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på både Tigris DTS-systemet og Panther-systemet.

Klinisk samsvar med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay for deteksjon av høyrisiko HPV 16, 18 og 45 for Panther-systemet ble bestemt basert på resultatet på Tigris DTS-systemet som referansemetode. Positivt og negativt prosent-samsvar og tilhørende 95 % konfidensintervallverdier ble beregnet. Resultatene er angitt i Tabell 21.

Tabell 21: Klinisk samsvar for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay på Panther-systemet for deteksjon av høyrisiko HPV 16, 18 og 45 i CSCT-prøver

		Resultater for Tigris DTS-systemet				Samlet
		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	
Resultater for Panther-systemet	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
	Samlet	195	35	8	176	414

pos = positiv, neg = negativ

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

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

Sammenligning av resultatene fra Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay på Panther-systemet for pre- og postcytologiske ThinPrep kliniske prøver

En studie ble utført for å vurdere samsvaret mellom Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater på Panther-systemet i cervikale prøver testet før (precytologisk) eller etter (postcytologisk) cytologiprosessering på ThinPrep 5000-prosessoren.

Prøver ble hentet fra kvinner der cervikale prøver var tatt og oppbevart i ThinPrep Pap Test-hetteglass som en del av standardbehandlingen ved cervikal kreftscreening.

For hvert deltaker ble to alikvoter av den cervikale prøven (1 ml) oppbevart i ThinPrep Pap Test-hetteglasset manuelt overført til et Aptima prøveoverføringsrør (precytologisk prøve A og prøve B). Etter prosessering med ThinPrep 5000 ble én 1 ml av den residuale ThinPrep-prøven overført til et Aptima prøveoverføringsrør (postcytologisk prøve C).

Totalt 214 prøver med positive Aptima HPV-assay-resultater ble evaluert ved hjelp av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay. Frekvensen av HPV 16 og/eller HPV 18/45 påvist med assayet er angitt i Tabell 22 for hele populasjonen, i Tabell 23 for populasjonen NILM (≥ 30 år) og i Tabell 24 for populasjonen ASC-US (≥ 21 år). Kun prøver med positive Aptima HPV-assay-resultater for enten prøve A eller prøve B og positive for prøve C ble inkludert i analysen.

Tabell 22: Samlet populasjon¹: Frekvensen av HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay i pre- og postcytologiske prøver

		Precytologiske prøver A og B			
		HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Andre HR HPV ³ -pos, HPV 16/18/45-neg	Ubestemt ⁴
Postcytologisk prøve C ²	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	18	0	0	2
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	0	9	2	4
	HPV 16-pos og HPV 18/45-pos	0	0	0	1
	Andre HR HPV ³ -pos, HPV 16/18/45-neg	0	0	175	3

HR = høyrisiko, neg = negativ, pos = positiv.

¹ Samlet populasjon inkluderer >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Alle prøver har et komplett sett resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

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

⁴ Inkluderer prøver der minst én precytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Tabell 23: Populasjonen NILM ≥ 30 år: Frekvensen av HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay i pre- og postcytologiske prøver

		Precytologiske prøver A og B			
		HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Andre HR HPV ² -pos, HPV 16/18/45-neg	Ubestemt ³
Postcytologisk prøve C ¹	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	5	0	0	2
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	0	1	0	1
	Andre HR HPV ² -pos, HPV 16/18/45-neg	0	0	71	2

HR = høyrisiko, neg = negativ, pos = positiv.

¹ Alle prøver har et komplett sett resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

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

³ Inkluderer prøver der minst én precytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Tabell 24: Populasjonen ASC-US ≥ 21 år: Frekvensen av HPV 16- og/eller 18/45-genotyper påvist av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay i pre- og postcytologiske prøver

		Precytologiske prøver A og B			
		HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	Andre HR HPV ² -pos, HPV 16/18/45-neg	Ubestemt ³
Postcytologisk prøve C ¹	HPV 16-pos, HPV 18/45-neg	3	0	0	0
	HPV 16-neg, HPV 18/45-pos	0	3	1	1
	Andre HR HPV ² -pos, HPV 16/18/45-neg	0	0	48	0

HR = høyrisiko, neg = negativ, pos = positiv.

¹ Alle prøver har et komplett sett resultater for en prøve på Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay.

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

³ Inkluderer prøver der minst én precytologisk prøve (enten A eller B) er HPV 16- og/eller HPV 18/45-negativ.

Analytisk sensitivitet

Deteksjonsgrensen (LoD) ved den kliniske grenseverdien er en konsentrasjon som er positiv (over den kliniske grenseverdien) 95 % av tiden. LoD for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble estimert ved å teste individuelle eller samlede negative kliniske ThinPrep væskecytologiprøver tilsatt HPV *in vitro*-transkripter eller HPV-infiserte dyrkede celler (SiHa, HeLa og MS751; ATCC, Manassas, Virginia) i ulike konsentrasjoner. For *in vitro*-transkriptpaneler ble 60 replikater av hvert kopinivå testet med hvert av to reagenspartier for totalt 120 replikater. For cellelinjepaneler ble 30 replikater av hvert kopinivå testet med hvert av de to reagenspartiene for totalt 60 replikater. Testing ble utført over åtte dager med minst tre kjøring utført hver dag, der fem replikater for en gitt genotype ble testet i hver kjøring. En 95 % deteksjonsgrense (Tabell 25) ble beregnet med probitregresjonsanalyse av positivitetsresultatene for hvert fortynningspanel.

Tabell 25: Deteksjonsgrense ved den kliniske grenseverdien for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay

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

*kopier per reaksjon for *in vitro*-transkripter og celler per reaksjon for cellelinjer

Assaypresisjon

Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-presisjon ble evaluert i to studier med samme panel med 24 medlemmer. Studie 1 ble utført på 3 eksterne teststeder for å bestemme assayets reproduserbarhet. Studie 2 ble utført internt for å bestemme nøyaktigheten i laboratoriet. Panelet inkluderte 17 HPV 16- og/eller 18/45-positive medlemmer med konsentrasjoner på eller over deteksjonsgrensen for assayet (forventet positivitet: $\geq 95\%$), 3 HPV 16- og/eller 18/45-positive medlemmer med konsentrasjoner under assayets deteksjonsgrense (forventet positivitet: $> 0\%$ til $< 25\%$) og 4 HPV-negative medlemmer. HPV 16- og/eller 18/45-positive panelmedlemmer ble klargjort ved å tilsette *in vitro*-transkript eller HPV-infiserte dyrkede celler (SiHa, HeLa og MS751; ATCC, Manassas, Virginia) i samlede residuale ThinPrep væskecytologiprøver eller ved å fortenne HPV 16, 18 og/eller 45 kliniske prøver i samlede residuale ThinPrep væskecytologiprøver fortennet med STM. HPV-negative panelmedlemmer ble klargjort med samlede ThinPrep væskecytologiprøver eller PreservCyt-løsning fortennet med STM.

I studie 1 utførte 2 operatører på hvert av de 3 teststedene (1 instrument per sted) 2 Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-arbeidslister per dag i løpet av 3 dager. Testingen ble utført med 2 reagensloter. Hver arbeidsliste inneholdt 3 replikater av hvert av medlemmene av reproduserbarhetspanelet. Ett hundre og åtte (108) individuelle prøverør ble testet for hvert panelmedlem (3 steder x 1 instrument x 2 operatører x 2 partier x 3 dager x 3 replikater). I studie 2 ble testingen utført internt over 13 dager med totalt 162 reaksjoner testet for hvert panelmedlem (1 sted x 3 instrumenter x 3 operatører x 3 partier x 2 arbeidslister x 3 replikater).

Panelmedlemmene beskrives i Tabell 26a og Tabell 26b, sammen med et sammendrag av samsvaret med forventede resultater for hhv. HPV 16 og HPV 18/45. Tabell 27 viser HPV 16 og HPV 18/45 analytt S/CO-verdier ved 2,5., 50. og 97,5. persentil av S/CO-fordelingen. HPV 16 analytt S/CO-variabilitet er angitt i Tabell 28 for studie 1 og Tabell 29 for studie 2 for panelmedlemmene med et forventet positivt resultat for HPV 16. HPV 18/45 analytt S/CO-variabilitet er angitt i Tabell 30 for studie 1 og Tabell 31 for studie 2 for panelmedlemmene med et forventet positivt resultat for HPV 18/45.

Tabell 26a: Presisjonsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Panelbeskrivelse og prosentvis samsvar med forventede HPV 16-resultater

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaksjon)	HPV 16 Forventet resultat	Prosentamsvar (95 % KI)	
		Studie 1 (3 teststeder)	Studie 2 (1 teststed)
HPV 16 IVT (240 kopier) Høy positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18 IVT (260 kopier) Høy positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 45 IVT (350 kopier) Høy positiv	Negativ	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	99,4 (161/162) (96,6; 99,9)
HPV 16 klinisk prøve 1 Høy positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18/45 klinisk prøve 1 Høy positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (161/161) (97,7; 100)
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) – lav positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	97,5 (158/162) (94,0; 99,1)
SiHa-celler (0,4 celler) Lav positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	97,5 (158/162) (94,0; 99,1)
HeLa-celler (0,7 celler) Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
MS751-celler (0,2 celler) Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	99,4 (158/159) (96,5; 99,9)

Tabell 26a: Presisjonsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Panelbeskrivelse og prosentvis samsvar med forventede HPV 16-resultater (fortsett)

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaksjon)	HPV 16 Forventet resultat	Prosentamsvar (95 % KI)	
		Studie 1 (3 teststeder)	Studie 2 (1 teststed)
HPV 16 IVT (24 kopier) Lav positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5; 100)	96,9 (157/162) (93,2; 98,7)
HPV 18 IVT (26 kopier) Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 45 IVT (35 kopier) Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 16 klinisk prøve 2 Lav positiv	Positiv	98,1 (105/107) (93,4; 99,5)	98,8 (160/162) (95,7; 99,7)
HPV 16 klinisk prøve 3 Lav positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	97,5 (158/162) (94,0; 99,1)
HPV 18/45 klinisk prøve 2 Lav positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18/45 klinisk prøve 3 Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
SiHa-celler (0,001 celler) Høy negativ	Negativ	97,2 (105/108) (92,1; 99,1)	98,1 (158/161) (94,8; 99,4)
HeLa-celler (0,001 celler) Høy negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
MS751-celler (0,006 celler) Høy negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ klinisk prøve 1	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ klinisk prøve 2	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ PreservCyt 1	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ PreservCyt 2	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)

KI = konfidensintervall-verdi

Merk: Det prosentvise samsvaret kan ha blitt påvirket av variasjoner i tilsetning, fortykning og/eller alikvotering.

Tabell 26b: Presisjonsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Panelbeskrivelse og prosentvis samsvar med forventede HPV 18/45-resultater

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaksjon)	Forventet HPV 18/ 45-resultat	Prosentamsvar (95 % KI)	
		Studie 1 (3 teststeder)	Studie 2 (1 teststed)
HPV 16 IVT (240 kopier) Høy positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18 IVT (260 kopier) Høy positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 45 IVT (350 kopier) Høy positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 16 klinisk prøve 1 Høy positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18/45 klinisk prøve 1 Høy positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (161/161) (97,7; 100)
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) – lav positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
SiHa-celler (0,4 celler) Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	99,4 (161/162) (96,6; 99,9)

Tabell 26b: Presisjonsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Panelbeskrivelse og prosentvis samsvar med forventede HPV 18/45-resultater (fortsatt)

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/reaksjon)	Prosentamsvar (95 % KI)		
	Forventet HPV 18/ 45-resultat	Studie 1 (3 teststeder)	Studie 2 (1 teststed)
HeLa-celler (0,7 celler) Lav positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
MS751-celler (0,2 celler) Lav positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	88,7 (141/159) (84,5; 93,5)
HPV 16 IVT (24 kopier) Lav positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18 IVT (26 kopier) Lav positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 45 IVT (35 kopier) Lav positiv	Positiv	99,1 (107/108) (94,9; 99,8)	98,1 (159/162) (94,7; 99,4)
HPV 16 klinisk prøve 2 Lav positiv	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 16 klinisk prøve 3 Lav positiv	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV 18/45 klinisk prøve 2 Lav positiv	Positiv	100 (107/107) (96,5; 100)	95,7 (155/162) (91,7; 98,0)
HPV 18/45 klinisk prøve 3 Lav positiv	Positiv	100 (108/108) (96,6; 100)	98,8 (160/162) (95,6; 99,7)
SiHa-celler (0,001 celler) Høy negativ	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (161/161) (97,7; 100)
HeLa-celler (0,001 celler) Høy negativ	Negativ	97,2 (105/108) (92,1; 99,1)	98,1 (159/162) (94,7; 99,4)
MS751-celler (0,006 celler) Høy negativ	Negativ	75,0 (81/108) (66,1; 82,2)	88,3 (143/162) (84,2; 93,2)
HPV-negativ klinisk prøve 1	Negativ	99,1 (106/107) (94,9; 99,8)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ klinisk prøve 2	Negativ	100 (108/108) (96,6; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ PreservCyt 1	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)
HPV-negativ PreservCyt 2	Negativ	100 (107/107) (96,5; 100)	100 (162/162) (97,7; 100)

KI = konfidensintervall-verdi

Merk: Det prosentvise samsvaret kan ha blitt påvirket av variasjoner i tilsetning, fortynning og/eller alikvotering.

Tabell 27: Presisjonsstudie 1 og 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Persentilfordeling av HPV 16 og HPV 18/45 analytt S/CO-verdier

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

Tabell 28: Presisjonsstudie 1 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Variabilitet i HPV 16-analyttsignal for panelmedlemmer med et forventet positivt resultat for HPV 16

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/ reaksjon)	N	S/CO middelverdi	Mellom steder		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom arbeidslister		Innenfor arbeidslister		Samlet	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopier) Høy positiv	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
HPV 16 klinisk prøve 1 – høy positiv	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) lav positiv	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	<0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa-celler (0,4 celler) Lav positiv	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 kopier) Lav positiv	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
HPV 16 klinisk prøve 2 Lav positiv	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
HPV 16 klinisk prøve 3 Lav positiv	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik

*To prøver hadde ugyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater og ble ikke inkludert i analysene.

Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som null.

Tabell 29: Presisjonsstudie 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Variabilitet i HPV 16-analyttsignal for panelmedlemmer med et forventet positivt resultat for HPV 16

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/ reaksjon)	N	S/CO middelverdi	Mellom instrumenter		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom arbeidslister		Innenfor arbeidslister		Samlet	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopier) Høy positiv	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
HPV 16 klinisk prøve 1 Høy positiv	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) lav positiv	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa-celler (0,4 celler) Lav positiv	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 kopier) Lav positiv	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
HPV 16 klinisk prøve 2 Lav positiv	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
HPV 16 klinisk prøve 3 Lav positiv	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik

Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som null.

Tabell 30: Presisjonsstudie 1 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Variabilitet i HPV 18/45-analyttsignal for panelmedlemmer med et forventet positivt resultat for HPV 18/45

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/ reaksjon)	N	S/CO middelverdi	Mellom steder		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom arbeidslister		Innenfor arbeidslister		Samlet	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopier) Høy positiv	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 kopier) Høy positiv	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
HPV 18/45 klinisk prøve 1 Høy positiv	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) lav positiv	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa-celler (0,7 celler) Lav positiv	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751-celler (0,2 celler) Lav positiv	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 kopier) Lav positiv	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 kopier) Lav positiv	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
HPV 18/45 klinisk prøve 2 Lav positiv	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
HPV 18/45 klinisk prøve 3 Lav positiv	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik

*To prøver hadde ugyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater og ble ikke inkludert i analysene.

Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som null.

Tabell 31: Presisjonsstudie 2 for Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay: Variabilitet i HPV 18/45-analyttsignal for panelmedlemmer med et forventet positivt resultat for HPV 18/45

Panelbeskrivelse (kopier eller celler/ reaksjon)	N	S/CO middelverdi	Mellom instrumenter		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom arbeidslister		Innenfor arbeidslister		Samlet	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopier) Høy positiv	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 kopier) Høy positiv	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
HPV 18/45 klinisk prøve 1 Høy positiv	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa-celler (4 celler) – høy positiv og HeLa-celler (0,7 celler) lav positiv	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa-celler (0,4 celler) – lav positiv og HeLa-celler (7 celler) – høy positiv	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa-celler (0,7 celler) Lav positiv	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751-celler (0,2 celler) Lav positiv	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 kopier) Lav positiv	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 kopier) Lav positiv	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
HPV 18/45 klinisk prøve 2 Lav positiv	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
HPV 18/45 klinisk prøve 3 Lav positiv	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik

*To prøver hadde ugyldige Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay-resultater og ble ikke inkludert i analysene.

Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som null.

Kryssreaktivitet

Merk: Testing med mulige kryssreaktive organismer for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble utført med Tigris DTS-systemet. Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble først lansert på Tigris DTS-systemet i 2012. I 2013 ble indikasjonene utvidet til å bruke Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplattform til Tigris DTS-systemet. Begge systemene skal helautomatisere amplifisert nukleinsyrestesting av diagnostiske assayer. Utvalgt assay-ytelsestesting fullført på Tigris DTS-systemet ble utnyttet for å støtte assay-ytelse på Panther-systemet.

Den analytiske spesifisiteten til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble evaluert med samlede residuale ThinPrep væskecytologiprøver fortennet 1:2,9 i STM (sammenlignbar med en prøve overført til et Aptima prøveoverføringsrør) og tilsatt dyrkede bakterier, gjærsopp eller sopp, dyrket virus eller ikke-målrettede HPV *in vitro*-transkripter. Organismene og testkonsentrasjonene som det ikke ble observert kryssreaktivitet for, er angitt i Tabell 32. Studiekriteriene for å vurdere effekten av tilstedeværelse av mikroorganisme på spesifisiteten i assayet var basert på positivitet.

Tabell 32: Analytisk spesifisitetspanel: Organismer og konsentrasjon uten kryssreaktivitet

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

Tabell 32: Analytisk spesifisitetspanel: Organismer og konsentrasjon uten kryssreaktivitet (fortsett)

Organisme	Testkonsentrasjon uten kryssreaktivitet	Organisme	Testkonsentrasjon uten kryssreaktivitet
Gjærsopp/protozoer			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 ⁵ celler/ml
Virus			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ kopier/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
Ikke målrettede andre HPV-genotyper*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ kopier/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ kopier/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ kopier/mL		

CFU = koloniformende enheter, PFU = plakkformende enheter, TD₅₀ = transformasjonsdose 50, TCID₅₀ = vevskulturinfeksjons dose 50

**In vitro*-transkript testet.

**Selv om det ikke ble observert kryssreaktivitet for *Trichomonas vaginalis*, ble det observert interferens (se nedenfor).

Den analytiske sensitiviteten til Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ved tilstedeværelse av mikroorganismer ble evaluert med det samme panelet som er beskrevet i Tabell 32 som også ble tilsatt en lav konsentrasjon av HPV-infiserte SiHa-celler (1,6 celler per reaksjon) og HPV-infiserte HeLa-celler (0,3 celler/reaksjon). Studiekriteriene for å vurdere effekten av tilstedeværelse av mikroorganisme på sensitiviteten i assayet var basert på positivitet. Tilstedeværelsen av mikroorganismer interfererte ikke med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay med unntak av *Trichomonas vaginalis* (TV). Interferens ble observert med TV når det var til stede ved høyere konsentrasjoner enn 3 x 10⁴ celler/ml.

Interferens

Merk: Testing med mulige interfererende stoffer for Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble utført med Tigris DTS-systemet. Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ble først lansert på Tigris DTS-systemet i 2012. I 2013 ble indikasjonene utvidet til å bruke Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay på Panther-systemet. Panther-systemet er en alternativ, mindre instrumentplattform til Tigris DTS-systemet. Begge systemene skal helautomatisere amplifisert nukleinsyrestesting av diagnostiske assayer. Utvalgt assay-ytelsestesting fullført på Tigris DTS-systemet ble utnyttet for å støtte assay-ytelse på Panther-systemet.

Stoffene beskrevet i Tabell 33 ble enkeltvis tilsatt i samlede ThinPrep væskecytologiprøver fortennet 1:2,9 i STM ved konsentrasjonene angitt i tabellen. Alle stoffer ble testet med Aptima HPV 16 18/45 genotype-assay ved tilstedeværelse og fravær av HPV-infiserte kultiverte celler (SiHa, 1,6 celler/reaksjon og HeLa, 0,3 celler/reaksjon). Det ble observert interferens med følgende, når det var til stede ved høyere konsentrasjoner enn det som er angitt: vaginale smøremidler (som inneholder polykvaternium 15) ved 1 % w/v, soppdrepende krem (som inneholder tiokonazol) ved 0,03 % w/v, slim ved 0,3 % w/v, intravaginale hormoner (som inneholder progesteron) ved 1 % w/v.

Tabell 33: Stoffer testet for mulig interferens med Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay

Produktkategori	Produktmerke eller -type	Høyeste konsentrasjon testet som ikke interfererer med assayet*
Vaginalt glidemiddel	KY natural feeling liquid	10% v/v
	up & up (Target-merke) personlig smøremiddel	
	Astroglide**	1% w/v
Sæddrepende krem / prevensjonskrem	Vaginalt prevensjonsskum (VCF)	10% w/v
	Options Conceptrol vaginal prevensjonsgel	
Soppdrepende krem	up & up (Target-merke) mikonazol 3	10% w/v
	Monistat 3 kombinasjonspakke	
	up & up (Target-merke) tiokonazol 1	0,03% w/v
Vaginal skylling	Summer's Eve vaginal skylling	10% v/v
	up & up (Target-merke) feminin vaginal skylling	
Feminin spray	Summer's Eve feminin deodorantspray	10% w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Slim	Porcin mucin	0,3% w/v
Intravaginale hormoner	Estrace vaginal krem (østrogen)	10% w/v
	Crinone krem (progesteron)	1% w/v
Fullblod***	fullblod	5% v/v
Leukocytter	leukocytter	1x10 ⁷ celler/ml
Vaskeløsning med isedikksyre [^]	Isedikksyre + CytoLyt-løsning	2,6% v/v

*konsentrasjon i testprøven; ThinPrep flytende cytologiprøve fortennet 1:2,9 i STM (tilsvarende prøve overført til et Aptima prøveoverføringsrør)

**personlig smøremiddel som inneholder polykvaternium 15.

***fullblod interfererte med assayet når det var til stede ved en testkonsentrasjon på 10 % v/v

[^]vaskeløsning med isedikksyre tilberedt ved å blande 1 del isedikksyre og 9 deler Cytolyt-løsning, som angitt i operatørhåndboken for ThinPrep-systemet.

Bibliografi

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Aksessert torsdag 22. mars 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

E-postadresse og telefonnummer til landsspesifikk teknisk støtte og kundeservice finnes på www.hologic.com/support.

Dette produktet er kun beregnet for bruk innen feltet human *in vitro*-diagnostikk.

Alvorlige hendelser som oppstår i forbindelse med utstyret i EU, bør rapporteres til produsenten og kompetente myndigheter i medlemslandet hvor brukeren og/eller pasienten er registrert.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep og Tigris er varemerker og/eller registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller datterselskaper i USA og/eller andre land.

SUREPATH og PREPSTAIN er varemerker som tilhører TriPath Imaging, Inc.

Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Dette produktet kan være dekket av en eller flere USA-patenter, angitt på www.hologic.com/patents.

© 2007–2022 Hologic, Inc. Med enerett.
AW-22203-1801 rev. 001
2022-09

Revisjonshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-22203 rev. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Utarbeidet bruksanvisning for Aptima HPV-GT assay AW-22203 rev. 001 basert på AW-11504 rev. 010 for regulatorisk samsvar med IVDR. • Oppdatert fareinformasjon for EU • Oppdaterte avsnitt som omfatter generell informasjon om tiltenkt bruk, advarsler og forholdsregler, krav til oppbevaring og håndtering av reagenser, kvalitetskontrollprosedyrer, prøvetaking og oppbevaring, reagenser og materialer som leveres, nødvendige materialer og som er tilgjengelig separat og assaytelse for Panther-systemet. • Oppdatert tabell 18 og 19 i avsnittet om klinisk ytelse av Aptima HPV 16 18/45 Genotype-assay med SurePath flytende cytologiprøver. • Oppdatert kontaktinformasjon inkludert: EU-representant, CE-merke, informasjon om den australske representanten og teknisk støtte.