

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

Návod na použitie
Na diagnostické použitie *in vitro*
Len na export z USA

Všeobecné informácie	2
Určené použitie	2
Zhrnutie a vysvetlenie testu	2
Zásady procedúry	3
Súhrn bezpečnosti a účinnosti	3
Upozornenia a opatrenia	4
Požiadavky na skladovanie a manipuláciu s reagentom	6
Odber vzoriek a skladovanie	6
Systém Panther	8
Poskytnuté reagenty a materiály	8
Potrebné materiály, ale dostupné samostatne	9
Postup testovania systému Panther	10
Poznámky k postupu	12
Postupy kontroly kvality	13
Interpretácia testu	15
Obmedzenia	16
Očakávané výsledky systému Panther: Prevalencia vysokorizikovej HPV mRNA	17
Výkon testovania systému Panther	18
Literatúra	48
Kontaktné údaje a história revízií	49

Všeobecné informácie

Určené použitie

Rozbor genotypu Aptima™ HPV 16 18/45 je test amplifikácie nukleových kyselín *in vitro* na kvalitatívnu detekciu vírusovej mediátorovej RNA E6/E7 (mRNA) z vysokorizikových typov 16, 18 a 45 vo vzorkách ľudského papilomavírusu (HPV) v cervikálnych vzorkách od žien s pozitívnymi výsledkami rozboru Aptima HPV. Rozbor genotypu Aptima HPV 16 18/45 dokáže rozlíšiť vírus HPV 16 od vírusu HPV 18 a/alebo HPV 45, ale nedokáže rozlišovať medzi vírusom HPV 18 a HPV 45.

Rozbor genotypu Aptima HPV 16 18/45 je možné použiť na testovanie nasledujúcich typov vzoriek v systéme Panther: cervikálne vzorky odobrané do liekoviek ThinPrep™ Pap Test obsahujúcich roztok PreservCyt™ pred alebo spracovaním Pap testu, cervikálne vzorky odobrané pomocou súpravy na odber a transport cervikálnych vzoriek Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit alebo cervikálne vzorky odobrané do tekutiny SurePath Preservative Fluid.

Rozbor genotypu Aptima HPV 16 18/45 je určený na použitie pri rutinnom skríningu rakoviny krčka maternice. Ženám s pozitívnym alebo negatívnym testom na HPV typu 16, 18 alebo 45 musí byť priradený stupeň naliehavosti/musia sa ďalej sledovať v súlade s odbornými zdravotníckymi usmerneniami, posúdením skríningu poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, anamnézou a ďalšími rizikovými faktormi s cieľom posúdiť riziko dysplázie a rakoviny krčka maternice.

Zhrnutie a vysvetlenie testu

Rakovina krčka maternice je jednou z najčastejších rakovín žien na svete. HPV je etiologické činidlo zodpovedné za viac ako 99 % všetkých rakovín krčka maternice.^{1,2,3} HPV je bežný pohlavne prenosný DNA vírus, ktorý obsahuje viac ako 100 genotypov.¹

Vírusový genóm HPV je dvojitá kruhová DNA s dĺžkou približne 7900 párov báz. Genóm má osem prekrývajúcich sa otvorených čítacích rámcov. Existuje šesť skorých (E) génov, dva neskoré (L) gény a jeden netranslatovaná dlhá kontrolná oblasť. Gény L1 a L2 kódujú hlavné a minoritné kapsidové proteíny. Skoré gény regulujú replikáciu vírusu HPV. Gény E6 a E7 vysokorizikových HPV genotypov sú známe onkogény. Proteíny exprimované z E6/E7 polycistronickej mRNA menia bunkové funkcie bunkového p53 a retinoblastómu, čo vedie k narušeniu kontrolných bodov bunkového cyklu a nestability bunkového genómu.^{1,4}

Štrnásť genotypov HPV sa považuje za patogénne alebo vysokorizikové pre progresiu ochorenia krčka maternice.⁵ Viacnásobné štúdie spojili genotypy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68 s progresiou ochorenia.^{2,6,7} Ženy s pretrvávajúcou infekciou jedným z týchto typov majú zvýšené riziko vzniku ťažkej dysplázie krčka maternice alebo karcinómu krčka maternice.^{5,8}

Štúdie preukázali, že rôzne typy vysokorizikových HPV predstavujú rôzne úrovne rizika pre rozvoj ťažkej dysplázie alebo karcinómu krčka maternice. Na celom svete sú typy HPV 16, 18 a 45 spojené s približne 80 % všetkých invazívnych rakovín krčka maternice.^{7,10} Tieto tri typy sa nachádzajú v 75 % všetkých skvamóznych karcinómov, pričom typ 16 obsahuje väčšinu (85 %) týchto infekcií. V adenokarcinómoch sa typy HPV 16, 18 a 45 nachádzajú v 80 % až 94 % prípadov, pričom typy 18 a 45 zahŕňajú takmer polovicu týchto infekcií.^{7,10} Uvádza sa, že prítomnosť HPV typu 18 v skorom štádiu rakoviny krčka maternice je spojená so zlou prognózou.¹¹ HPV typy 18 a 45 sú nedostatočne hlásené v prekancerózných léziách, čo môže byť spôsobené prítomnosťou okultných lézií cervikálneho kanála neprístupných na kolposkopické vyšetrenie.¹² U žien infikovaných HPV typmi 16 a/alebo 18 je kumulatívne riziko vzniku cervikálneho ochorenia 10-násobne vyššie v porovnaní s rizikom vzniku ochorenia v dôsledku iných typov s vysokým rizikom.^{13,14,15}

Zásady procedúry

Test genotypu HPV 16 18/45 zahŕňa tri hlavné kroky, ktoré prebiehajú v jednej skúmavke: zachytenie cieľa; cieľová amplifikácia pomocou transkripčne sprostredkovanej amplifikácie (TMA);¹⁶ a detekcia amplifikačných produktov (amplikón) testom hybridizačnej ochrany (HPA).¹⁷ Test zahŕňa internú kontrolu (IC) na monitorovanie zachytávania, amplifikácie a detekcie nukleovej kyseliny, ako aj chyby operátora alebo prístroja.

Vzorky sa zozbierajú alebo prenesú do skúmavky obsahujúcej médium na prenos vzoriek (STM), ktoré lyzuje bunky, uvoľňuje mRNA a chráni ju pred degradáciou počas skladovania. Keď sa vykoná test genotypu Aptima HPV 16 18/45, cieľová mRNA sa izoluje zo vzorky pomocou zachytávacích oligomérov, ktoré sú spojené s magnetickými mikročasticami. Zachytávacie oligoméry obsahujú sekvencie komplementárne so špecifickými oblasťami cieľových molekúl HPV mRNA, ako aj reťazec zvyškov deoxyadenozínu. Počas kroku hybridizácie sa sekvencie špecifické pre sekvencie zachytávacích oligomérov viažu na špecifické oblasti cieľovej molekuly mRNA HPV. Zachytávací oligomér-cieľový komplex sa potom zachytí z roztoku znížením teploty reakcie na teplotu miestnosti. Táto redukcia teploty umožňuje hybridizáciu medzi deoxyadenozínovou oblasťou na zachytávacom oligoméri a polydeoxytymidínovými molekulami, ktoré sú kovalentne pripojené k magnetickým časticiam. Mikročastice, vrátane zachytených cieľových molekúl HPV mRNA, ktoré sú na ne naviazané, sú ťahané na stranu reakčnej skúmavky pomocou magnetov a supernatant je odsatý. Častice sa premyjú, aby sa odstránila zvyšková matrica vzorky, ktorá môže obsahovať inhibitory amplifikácie.

Po dokončení cieleného zachytenia sa HPV mRNA amplifikuje použitím TMA, čo je spôsob amplifikácie nukleovej kyseliny založený na transkripcii, ktorý využíva dva enzýmy, MMLV reverznú transkriptázu a T7 RNA polymerázu. Reverzná transkriptáza sa používa na vytvorenie kópie DNA cieľovej mRNA sekvencie obsahujúcej promótorovú sekvenciu pre T7 RNA polymerázu. T7 RNA polymeráza produkuje viac kópií RNA amplikónu z templátu DNA kópie.

Detekcia amplikónu sa dosahuje pomocou HPA s použitím jednovláknových sond nukleovej kyseliny s chemiluminiscenčnými značkami, ktoré sú komplementárne s amplikónom. Značené sondy nukleovej kyseliny špecificky hybridizujú s amplikónom. Selektívne činidlo rozlišuje medzi hybridizovanými a nehybridizovanými sondami inaktiváciou značky na nehybridizovaných sondách. Počas detekčného kroku sa svetlo emitované z označených hybridov RNA-DNA meria v luminometri ako fotónové signály nazývané Relative Light Units (relatívne jednotky svetla) (RLU). Konečné výsledky testov sú interpretované na základe signálu po medznú hodnotu analytu (S/CO).

Ku každej reakcii sa pridáva IC pomocou reagentu na zachytávanie cieľov. IC monitoruje cieľové zachytenie, amplifikáciu a detekčné kroky testu. Dual Kinetic Assay (Duálne kinetické testovanie) (DKA) je metóda používaná na rozlíšenie HPV signálov a IC signálu.¹⁸ IC a HPV 16 amplikón sú detegované sondami s rýchlou kinetikou emisií svetla (flasher). IC signál v každej reakcii sa od signálu HPV 16 odlišuje veľkosťou svetelnej emisie. Amplikóny špecifické pre HPV 18 a 45 sú detegované s použitím sond s relatívne pomalšou kinetikou vyžarovania svetla (glower).

Súhrn bezpečnosti a účinnosti

Dokument SSP (Súhrn bezpečnosti a účinnosti) je dostupný v Európskej databáze zdravotníckych pomôcok (Eudamed), kde je prepojený s identifikátormi pomôcky (základné UDI-DI). Ak chcete nájsť SSP pre test genotypu Aptima HPV 16 18/45, pozrite si základný jedinečný identifikátor zariadenia (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Upozornenia a opatrenia

- A. Len na diagnostické použitie *in vitro*.
- B. Len na profesionálne použitie.
- C. Ďalšie špecifické upozornenia a opatrenia týkajúce sa prístrojového vybavenia nájdete v *Príručke operátora systému Panther/Panther Fusion*.

Súvisiace s laboratóriom

- D. Používajte iba dodané alebo špecifikované jednorazové laboratórne pomôcky.
- E. Použite rutinné laboratórne opatrenia. V určených pracovných priestoroch nejedzte, nepite ani nefajčite. Pri manipulácii so vzorkami a súpravami reagentov používajte jednorazové, bezprašné rukavice, ochranné okuliare a laboratórne plášte. Po manipulácii so vzorkami a súpravami reagentov si dôkladne umyte ruky.
- F. **Upozornenie: Dráždivý a žieravý:** Zabráňte kontaktu systému Auto Detect 2 s pokožkou, očami a sliznicou. Ak sa táto tekutina dostane do kontaktu s pokožkou alebo očami, postihnuté miesto umyte vodou. Ak sa táto tekutina vyleje, rozriedte ju pred jej vysušením vodou.
- G. Pracovné plochy, pipety a iné zariadenia sa musia pravidelne dekontaminovať 2,5 % až 3,5 % (0,35 M až 0,5 M) roztokom chlórnanu sodného. Viac informácií nájdete v časti *Postup testovania systému Panther*.

Súvisiace so vzorkami


- H. Počas prepravy a skladovania vzoriek udržiavajte správne teplotné podmienky, aby ste zabezpečili integritu vzorky. Stabilita vzorky nebola hodnotená za iných podmienok, ako sú odporúčané.
- I. Dátumy expirácie uvedené na súpravách na odber/prenos vzoriek a skúmavkách sa vzťahujú na miesto premiestnenia a nie na testovacie zariadenie. Vzorky odobraté/prenesené kedykoľvek pred týmito dátumami expirácie sú platné na testovanie za predpokladu, že boli prepravované a skladované v súlade s príslušným príbalovým letákom, a to aj v prípade, že tieto dátumy expirácie uplynuli.
- J. Vzorky môžu byť infekčné. Pri vykonávaní tohto testu použite univerzálne opatrenia. Riaditeľ laboratória musí stanoviť správne metódy manipulácie a likvidácie. Tento postup môžu vykonávať len osoby primerane vyškolené v zaobchádzaní s infekčnými materiálmi.
- K. Počas manipulácie so vzorkami sa vyhnite krížovej kontaminácii. Uistite sa, že nádoby na vzorky sa navzájom nedotýkajú a použité materiály zlikvidujte bez toho, aby prešli cez otvorené nádoby. Vymeňte si rukavice, ak sa dostanú do kontaktu so vzorkou.
- L. Kvapalina sa za určitých podmienok môže uvoľniť z uzáverov rúrok po prepichnutí. Viac informácií nájdete v časti *Postup testovania systému Panther*.
- M. Vzorky tekutého cytologického preparátu ThinPrep a odber a transport cervikálnych vzoriek (CSCT) Aptima by sa mali odmietnuť, ak v skúmavke na vzorky zostalo odberové zariadenie.
- N. Kvapalné cytologické vzorky SurePath by sa mali zamietnuť, ak sa v injekčnej liekovke nenachádza odberové zariadenie.

Súvisiace s testom

- O. Reagenty skladujte pri špecifikovaných teplotách. Výkon testu môže byť ovplyvnený použitím nesprávne skladovaných reagentov.
- P. Zabráňte mikrobiálnej a ribonukleázovej kontaminácii reagentov.

- Q. Súpravu nepoužívajte po dátume expirácie.
- R. Nepremieňajte, nemiešajte ani nekombinujte testovacie reagenty alebo kalibrátory zo súprav s rôznymi číslami šarží.
- S. Testovacie tekutiny Aptima a reagenty Auto Detect nie sú súčasťou hlavnej šarže; môže sa použiť akákoľvek šarža.
- T. Na dosiahnutie presných výsledkov testu je potrebné dôkladné premiešanie testovacích reagentov.
- U. Musia sa použiť hroty s hydrofóbnymi zátkami.
- V. Niektoré reagenty tejto súpravy sú označené rizikovými a bezpečnostnými symbolmi.

Poznámka: Oznamenie o nebezpečnosti odráža klasifikáciu kariet bezpečnostných údajov (SDS) EÚ. Informácie o oznámeniach o nebezpečnosti, ktoré sú špecifické pre váš región, nájdete v SDS pre jednotlivé regióny v knižnici bezpečnostných údajov na adrese www.hologicsds.com. Ďalšie informácie o symboloch nájdete v opise symbolov na stránke www.hologic.com/package-inserts.

Informácie o nebezpečnosti v rámci EÚ	
	<p>Výberový reagent KYSELINA BORITÁ 1 – 5 %</p> <p>VAROVANIE H315 – Spôsobuje podráždenie pokožky</p>
—	<p>Reagent na zachytávanie cieľov HEPES 5 – 10 % EDTA 1 – 5 % MONOHYDRÁT HYDROXIDU LÍTNEHO 1 – 5 %</p> <p>— H412 – Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami P273 – Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia P280 – Noste ochranné okuliare/ochranu tváre</p>
—	<p>Amplifikačný reagent HEPES 25 – 30 %</p> <p>— H412 – Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami P273 – Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia P280 – Noste ochranné okuliare/ochranu tváre</p>
—	<p>Enzýmový reagent HEPES 1 – 5 %</p> <p>— H412 – Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami P273 – Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia P280 – Noste ochranné okuliare/ochranu tváre</p>
—	<p>Reagent sondy LÍTNA SOL LAURYSULFÁTU 35 – 40 % KYSELINA SUKCIHOVÁ 10 – 15 % MONOHYDRÁT HYDROXIDU LÍTNEHO 10– 15 %</p> <p>— H412 – Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami P273 – Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia P280 – Noste ochranné okuliare/ochranu tváre</p>

Požiadavky na skladovanie a manipuláciu s reagentom

Nepoužívajte reagenty po dátume expirácie uvedenom na injekčných liekvočkách. Ďalšie inštrukcie o skladovaní nájdete nižšie.

- A. Nasledujúce reagenty sa po prijatí skladujú pri teplote 2 °C až 8 °C (v chladničke):
- HPV 16 18/45 Amplifikačný reagent
 - HPV 16 18/45 Enzýmový reagent
 - HPV 16 18/45 Reagent sondy
 - HPV 16 18/45 Reagent vnútornej kontroly
 - HPV 16 18/45 Pozitívne kalibrátory a HPV 16 18/45 Negatívne kalibrátory
- B. Nasledujúce reagenty sa po prijatí skladujú pri teplote 15 °C až 30 °C (pri izbovej teplote):
- HPV 16 18/45 Amplifikačný rekonštitučný roztok
 - HPV 16 18/45 Enzýmový rekonštitučný roztok
 - HPV 16 18/45 Rekonštitučný roztok sondy
 - HPV 16 18/45 Rekonštitučný roztok vnútornej kontroly
 - HPV 16 18/45 Výberový reagent
- C. Po rekonštitúcii sú nasledujúce reagenty stabilné 30 dní pri skladovaní pri teplote 2 °C až 8 °C:
- HPV 16 18/45 Amplifikačný reagent
 - HPV 16 18/45 Enzýmový reagent
 - HPV 16 18/45 Reagent sondy
- D. Pracovný reagent na zachytávanie cieľov (wTCR) je stabilné počas 30 dní, keď sa uchováva pri teplote 15 °C až 30 °C. Neuchovávajte v chladničke.
- E. Nepoužité rekonštituované reagenty a wTCR zlikvidujte po 30 dňoch alebo po dátume expirácie šarže matrice, podľa toho, čo nastane skôr.
- F. Reagenty pre test genotypu Aptima HPV 16 18/45 sú stabilné po dobu 72 hodín, ak sú uložené v systéme Panther.
- G. Reagent sondy a reagent rekonštituovanej sondy sú fotosenzitívne. Reagenty uchovávajte chránené pred svetlom.
- H. **Reagenty nezmrazujte.**

Odber vzoriek a skladovanie

- A. Odber vzoriek a skladovanie

Tekuté cytologické vzorky ThinPrep

1. Vzorky krčka maternice odoberte do injekčných liekoviek ThinPrep Pap obsahujúcich roztok PreservCyt so zariadeniami na zber metlového typu alebo cytobrushmi/spatulami podľa pokynov výrobcu.
2. Pred alebo po spracovaní systémom procesorom ThinPrep 5000, procesorom ThinPrep 5000 s autoloaderom alebo procesorom ThinPrep Genesis, prenete 1 ml vzorky tekutého cytologického preparátu ThinPrep do skúmavky na prenos vzorky Aptima podľa príbalového letáku pre súpravu na prenos vzoriek Aptima.

Tekuté cytologické vzorky SurePath

1. Tekutú cytologickú vzorku SurePath odoberte podľa návodu na použitie SurePath Pap Test a/ alebo PrepStain System.
2. Kvapalnú cytologickú vzorku SurePath preneste do skúmavky na prenos vzoriek Aptima podľa pokynov v príbalovom letáku súpravy na prenos vzoriek Aptima.

Odber vzoriek z krčka maternice a súprava na transport vzoriek Aptima

Vzorku odoberte podľa návodu na použitie súpravy CSCT.

B. Preprava a skladovanie pred testovaním

Tekuté cytologické vzorky ThinPrep

1. Tekuté cytologické vzorky ThinPrep prepravujte pri teplote 2 °C až 30 °C.
2. Vzorky by sa mali preniesť do skúmavky Aptima na prenos vzorky do 105 dní od odberu.
3. Pred prenosom by sa mali vzorky ThinPrep tekutých cytologických vzoriek skladovať pri teplote 2 °C až 30 °C, maximálne však 30 dní pri teplotách nad 8 °C.
4. Tekuté cytologické vzorky ThinPrep prenesené do skúmavky Aptima na prenos vzorky možno uchovávať pri teplote 2 °C až 30 °C maximálne 60 dní.
5. Ak je potrebné dlhšie uchovávanie, tekutý cytologický preparát ThinPrep alebo tekutý cytologický preparát ThinPrep zriedený v skúmavke na prenos vzoriek sa môže uchovávať pri teplote -20 °C až -70 °C až do 24 mesiacov.

Tekuté cytologické vzorky SurePath

1. Tekuté cytologické vzorky SurePath prepravujte pri teplote 2 °C až 25 °C.
2. Vzorky by sa mali preniesť do skúmavky Aptima na prenos vzorky do 7 dní od odberu.
3. Pred prenosom sa musia tekuté cytologické vzorky SurePath uchovávať pri teplote 2 °C až 25 °C.
4. Tekuté cytologické vzorky SurePath prenesené do skúmavky Aptima na prenos vzorky možno uchovávať pri teplote 2 °C až 25 °C maximálne 7 dní.
5. Prenesené vzorky SurePath sa musia pred testovaním s testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 ošetriť roztokom Aptima Transfer. Ošetrené vzorky sa môžu skladovať pri teplote 2 °C až 8 °C po dobu 17 dní pred testovaním testom genotypu Aptima HPV 16 18/45. Ďalšie podrobnosti nájdete v príbalovom letáku súpravy na prenos vzoriek.

Odber vzoriek z krčka maternice a súprava na transport vzoriek Aptima

1. Vzorky prepravujte a skladujte pri teplote 2 °C až 30 °C maximálne 60 dní.
2. Ak je potrebné dlhšie skladovanie, vzorky transportnej súpravy sa môžu skladovať pri teplote -20 °C až -70 °C maximálne 24 mesiacov.

C. Uchovávanie vzoriek po testovaní

1. Vzorky, ktoré boli testované, musia byť skladované vo vzpriamenej polohe v stojane.
2. Skúmavky so vzorkami by mali byť pokryté novou, čistou plastovou alebo fóliovou bariérou.
3. Ak sa testované vzorky musia zmraziť alebo odoslať, odstráňte priehľadný uzáver a skúmavky na vzorky opatrite novými nepreniknuteľnými uzávermi. Ak sa vzorky musia prepravovať na skúšanie v inom zariadení, musia sa dodržať stanovené teploty. Pred odobratím predtým testovaných a rekapitulovaných vzoriek sa skúmavky musia odstreďovať 5 minút pri 420 Relative Centrifugal Force (relatívnej odstredivej sile, RCF), aby sa všetka kvapalina dostala na dno skúmavky.

Poznámka: Vzorky sa musia prepravovať v súlade s platnými miestnymi, národnými a medzinárodnými prepravnými predpismi.

Systém Panther

Poskytnuté reagenty a materiály

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 testov (3 boxy), kat. č. 303236

Kalibrátory je možné zakúpiť samostatne. Nižšie nájdete katalógové číslo jednotlivých boxov.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Chladiaci box
(po prijatí uchovávať pri teplote 2°C až 8°C)

Symbol	Komponent	Množstvo
A	HPV 16 18/45 Amplifikačný reagent <i>Neinfekčné nukleové kyseliny sušené v pufovanom roztoku obsahujúcom < 5 % objemového činidla.</i>	1 liekovka
E	HPV 16 18/45 Enzýmový reagent <i>Reverzná transkriptáza a RNA polymeráza sušené v HEPES pufovanom roztoku obsahujúcom < 10 % objemového činidla.</i>	1 liekovka
P	HPV 16 18/45 Reagent sondy <i>Neinfekčné chemiluminiscenčné sondy DNA (< 500 ng/liekovka) sušené v roztoku pufovanom sukcinátom obsahujúcim < 5 % detergentu.</i>	1 liekovka
IC	HPV 16 18/45 Reagent vnútornej kontroly <i>Neinfekčný transkript RNA v pufovanom roztoku obsahujúcom < 5 % detergentu.</i>	1 liekovka

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Box izbovej teploty
(po prijatí uchovávať pri teplote 15 °C až 30 °C)

Symbol	Komponent	Množstvo
AR	HPV 16 18/45 Amplifikačný rekonštitučný roztok <i>Vodný roztok obsahujúci konzervačné látky.</i>	1 liekovka
ER	HPV 16 18/45 Enzýmový rekonštitučný roztok <i>Pufovaný roztok HEPES obsahuje povrchovo aktívnu látku a glycerol.</i>	1 liekovka
PR	HPV 16 18/45 Rekonštitučný roztok sondy <i>Sukcinátový roztok obsahujúci <5 % detergentu.</i>	1 liekovka
S	HPV 16 18/45 Výberový reagent <i>600 mM boritanom pufovaný roztok obsahuje povrchovo aktívnu látku.</i>	1 liekovka
TCR	HPV 16 18/45 Rekonštitučný roztok vnútornej kontroly <i>Pufovaný roztok obsahujúci pevnú fázu a záchytné oligoméry (< 0,5 mg/ml).</i>	1 liekovka
	Rekonštitučné prstence	3
	List hlavného čiarového kódu	1 list

Kalibrátory Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Kalibrátory, box (kat. č. 303235)
(po prijatí uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C)

Symbol	Komponent	Množstvo
PCAL1	HPV 16 18/45 Pozitívny kalibrátor 1 <i>Neinfekčný HPV 18 in vitro transkript v 750 kópiách na ml v pufrovanom roztoku obsahujúcom < 5 % detergentu.</i>	5 liekoviek
PCAL2	HPV 16 18/45 Pozitívny kalibrátor 2 <i>Neinfekčný HPV 16 in vitro transkript v 1000 kópiách na ml v pufrovanom roztoku obsahujúcom < 5 % detergentu.</i>	5 liekoviek
NCAL	HPV 16 18/45 Negatívny kalibrátor <i>Pufrovaný roztok obsahuje < 5 % detergentu.</i>	5 liekoviek

Potrebné materiály, ale dostupné samostatne

Poznámka: Materiály dostupné od spoločnosti Hologic majú uvedené katalógové čísla, pokiaľ nie je uvedené inak.

	Kat. č.
Panther System	303095
Súprava Panther Run	303096
Súprava tekutín pre rozbor Aptima (premyvací roztok Aptima, pufer na deaktiváciu kvapaliny Aptima a olejová reagensia Aptima)	303014
Automatická detekčná súprava Aptima	303013
Viacskúmavkové jednotky (MTU)	104772-02
Súprava odpadových vriec Panther	902731
Kryt odpadkového koša Panther	504405
Hroty, 1000 µl, filtrované, vodivé, na snímanie kvapaliny, na jedno použitie. <i>Nie všetky produkty sú dostupné vo všetkých oblastiach. Informácie špecifické pre danú oblasť vám poskytne váš zástupca.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Súprava na prenos preparátov Aptima	301154C
Súprava na prenos preparátov Aptima – tlačiteľné	PRD-05110
Súprava na odber a transport cervikálnych vzoriek Aptima	302657
Preniknuteľné uzávery Aptima	105668
Náhradné nepreniknuteľné uzávery	103036A
Náhradné uzávery pre 100 testovacích súprav:	
<i>Rekonštitučné roztoky pre amplifikačný reagent a reagent sondy</i>	CL0041
<i>Rekonštitučný roztok pre enzýmový reagent</i>	CL0041
<i>TCR a výberový reagent</i>	501604
Bielidlo, 5 % až 8,25 % (0,7 M až 1,16 M) roztok chlórnanu sodného	—
Jednorazové rukavice bez púdru	—
Kryty laboratórnych stolov s plastovým chrbtom	—
Utierky nepúšťajúce vlákna	—
Pipeta	—
Súprava Aptima Transfer Solution (len pre vzorky SurePath)	303658

Voliteľné materiály

	Kat. č.
Zosilňovač bielidla na čistenie	302101

Postup testovania systému Panther

Poznámka: Ďalšie informácie o postupoch systému Panther/Panther Fusion nájdete v Príručke operátora systému Panther.

A. Príprava pracovného priestoru

Vyčistite pracovné plochy, kde budú pripravené reagenty a vzorky. Pracovné plochy utrite 2,5 % až 3,5 % (0,35 M až 0,5 M) roztokom chlórnanu sodného. Roztok chlórnanu sodného nechajte minimálne 1 minútu v kontakte s povrchmi a potom opláchnite vodou. Nedovoľte, aby roztok chlórnanu sodného vyschol. Povrch lavice, na ktorej sa pripravujú reagenty a vzorky, prikryte čistými, absorbnými pokrývkami laboratórnych lavíc s plastovou zadnou časťou.

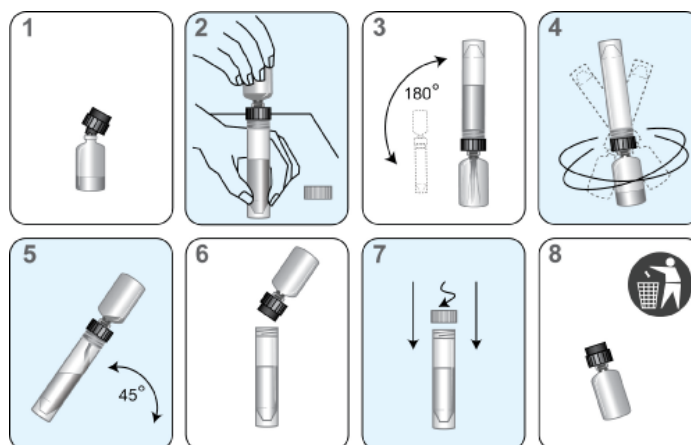
B. Príprava reagenta novej súpravy

Poznámka: Rekonštitúcia reagenta vykoná pred začiatkom akejkoľvek práce na systéme Panther.

1. Na rekonštituovanie amplifikačných, enzýmových reagentov a reagentov sondy, zmiešajte fľašu lyofilizovaného reagentu s rekonštitučným roztokom. Ak sú roztoky chladené, pred použitím nechajte rekonštitučné roztoky dosiahnuť izbovú teplotu.
 - a. Každý rekonštitučný roztok spárujte s príslušným lyofilizovaným reagentom. Pred pripojením rekonštitučného prstenca sa uistite, že rekonštitučný roztok a reagent majú zodpovedajúce farby štítkov.
 - b. Skontrolujte čísla šarží na liste čiarových kódov hlavnej šarže, aby ste sa uistili, že sú spárované príslušné činidlá.
 - c. Otvorte liekovku s lyofilizovaným činidlom a pevne zasuňte vrúbkovaný koniec rekonštitučného prstenca do otvoru liekovky (Obrázok 1, krok 1).
 - d. Otvorte príslušný rekonštitučný roztok a nasadte uzáver na čistý, zakrytý pracovný povrch.
 - e. Kým držíte fľašu s roztokom na lavici, pevne zasuňte druhý koniec rekonštitučného prstenca do fľaše (Obrázok 1, krok 2).
 - f. Pomaly prevráťte zostavené fľaše. Roztok sa nechajte z fľaše vyteciť do sklenenej liekovky (Obrázok 1, krok 3).
 - g. Roztok vo fľaši jemne premiešajte krúživým pohybom. Pri krútení fľaše sa vyvarujte vytváraniu peny (Obrázok 1, krok 4).
 - h. Počkajte, kým lyofilizovaný reagent prejde do roztoku, potom znova obráťte zostavené fľaše a nakloňte ich v 45° uhle, aby sa minimalizovalo penenie (Obrázok 1, krok 5). Nechajte všetku tekutinu odtiecť späť do plastovej fľaše.
 - i. Odstráňte rekonštitučný prstenec a sklenenú liekovku (Obrázok 1, krok 6).
 - j. Uzatvorte plastovú fľašu. Na štítku zaznamenajte údaje operátora a dátum rekonštitúcie (Obrázok 1, krok 7).
 - k. Vyhoďte rekonštitučný prstenec a liekovku (Obrázok 1, krok 8).

Varovanie: Pri rekonštitúcii reagentov zabráňte vzniku peny. Pena zhoršuje snímanie úrovne v systéme Panther.

Poznámka: Pred zavedením do systému jemným prevrátením dôkladne premiešajte amplifikačné, enzýmové, sondové výberové reagenty. Počas prevrátenia reagentov nevytvárajte penu.



Obrázok 1. Postup rekonštitúcie systému Panther

2. Pripravte pracovný reagent na zachytávanie cieľov (wTCR):
 - a. Spárujte vhodné fľaše TCR a IC.
 - b. Skontrolujte čísla šarží reagentov na liste čiarových kódov hlavnej šarže, aby ste sa uistili, že v súprave sú spárované príslušné reagenty.
 - c. Otvorte fľašu TCR a nasadte uzáver na čistý, zakrytý pracovný povrch.
 - d. Otvorte fľašu IC a celý obsah nalejte do fľaše TCR. Očakávajte, že v IC fľaši zostane malé množstvo tekutiny.
 - e. Uzavrite fľašu TCR a jemne rozkrúťte roztok, aby sa obsah premiešal. Počas tohto kroku zabráňte vytvoreniu peny.
 - f. Na štítku zaznamenajte iniciály operátora a aktuálny dátum.
 - g. Zahodte fľašu IC a uzáver.
 - h. Vo wTCR sa môže vytvoriť zrazenina, ktorá môže spôsobiť neplatné výsledky v dôsledku chýb overenia objemu. Zrazenina sa môže rozpustiť zahriatím wTCR pri 42 °C až 60 °C až 90 minút. Pred použitím nechajte wTCR ekvilibrovať na teplotu miestnosti. Nepoužívajte, ak zrazenina pretrváva.
3. Pripravte výberový reagent
 - a. Skontrolujte číslo šarže reagenta na liste čiarových kódov hlavnej šarže, aby ste sa uistili, že patrí do súpravy.
 - b. Ak výberový reagent obsahuje zrazeninu, zahrievajte výberový reagent pri teplote 60 °C ±1 °C počas 45 minút, aby sa uľahčilo rozpúšťanie zrazeniny. Fľašu jemne premiešajte každých 5 až 10 minút. Pred použitím nechajte výberový reagent ekvilibrovať na teplotu miestnosti. Nepoužívajte, ak zrazenina alebo zahmlenie pretrváva.

Poznámka: Pred naplnením do systému dôkladne premiešajte jemným prevrátením všetkých reagentov. Počas prevrátenia reagentov nevytvárajte penu.

- C. Príprava reagentov pre predtým rekonštituované reagenty
 1. Predtým rekonštituované amplifikačné, enzýmové a sondové reagenty musia dosiahnuť izbovú teplotu (15 °C až 30 °C) pred začiatkom testu.
 2. Ak rekonštituovaný reagenčný roztok obsahuje zrazeninu, ktorá sa pri izbovej teplote nevráti do roztoku, počas 1 až 2 minút zahrievajte na teplotu, ktorá nepresiahne 60 °C. Nepoužívajte, ak je prítomná zrazenina alebo zahmlenie.

3. Ak wTCR obsahuje zrazeninu, zahrievajte wTCR pri teplote 42 °C až 60 °C až 90 minút. Pred použitím nechajte wTCR ekvilibrovať na teplotu miestnosti. Nepoužívajte, ak zrazenina pretrváva.
4. Ak výberový reagent obsahuje zrazeninu, zahrievajte výberový reagent pri teplote 60 °C ±1 °C počas 45 minút, aby sa uľahčilo rozpúšťanie zrazeniny. Fľašu jemne premiešajte každých 5 až 10 minút. Pred použitím nechajte výberový reagent ekvilibrovať na teplotu miestnosti. Nepoužívajte, ak zrazenina alebo zahmlenie pretrváva.
5. Pred zavedením do systému jemným prevrátením dôkladne premiešajte každý reagent. Počas prevrátenia reagentov nevytvárajte penu.
6. Fľašky reagentov nedopĺňajte. Systém Panther rozpozná a odmietne fľaše, ktoré boli doplnené.

D. Manipulácia so vzorkami

1. Pred spracovaním nechajte vzorky (kalibrátory, vzorky a všetky používateľom dodané externé vzorky kontroly kvality) dosiahnuť izbovú teplotu.
2. **Vzorky nevírte.**
3. Pred vložením do stojanu skúmavky so vzorkami skontrolujte. Ak skúmavka so vzorkou obsahuje bubliny alebo má nižší objem, ako sa zvyčajne pozoruje, skúmavka sa centrifuguje 5 minút pri 420 RCF, aby sa zabezpečilo, že v uzávere nebude žiadna kvapalina.

Poznámka: Nedodržanie kroku 3 môže mať za následok uvoľnenie kvapaliny z uzáveru skúmavky so vzorkou.

E. Príprava systému

Nastavte systém podľa pokynov uvedených v *Príručke operátora systému Panther/Panther Fusion* a nižšie uvedenej časti *Poznámky k postupu*. Uistite sa, že sú použité reagenčné stojany s vhodnou veľkosťou a adaptéry TCR.

Poznámky k postupu

A. Kalibrátory

1. Na správne fungovanie so softvérom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther sú potrebné dve replikácie negatívneho kalibrátora a každého pozitívneho kalibrátora. Jedna liekovka z každého kalibrátora môže byť vložená do ktorejkoľvek polohy v stojane v pruhu vzorky na systéme Panther. Pipetovanie vzorky sa začne, keď je splnená jedna z nasledujúcich dvoch podmienok:
 - a. Pozitívne a negatívne kalibrátory sú v súčasnosti spracovávané systémom Panther.
 - b. Platné výsledky pre kalibrátory sú zaregistrované v systéme Panther.
2. Po pipetovaní skúmaviek s kalibrátorom a ich spracovaní pre špecifickú reagenčnú súpravu sa vzorky môžu spracovať s príslušnou súpravou testovacieho reagentu až 24 hodín, pokiaľ:
 - a. Kalibrátory sú neplatné.
 - b. Súprava pridruženého testovacieho reagentu sa odstráni zo systému Panther.
 - c. Súprava pridruženého testovacieho reagentu prekročila limity stability.
3. Pokusy o pipetovanie viac ako dvoch opakovaní z kalibračnej skúmavky môžu viesť k chybám nedostatočného objemu.

B. Teplota

Teplota miestnosti je definovaná ako 15 °C až 30 °C.

C. Prášok rukavíc

Tak ako v každom reagenčnom systéme, prebytočný prášok na niektorých rukaviciach môže spôsobiť kontamináciu otvorených skúmaviek. Odporúčajú sa bezprašné rukavice.

Postupy kontroly kvality

A. Spustiť kritériá platnosti

Softvér automaticky určuje spustenie platnosti. Ak sa vyskytne niektorá z nasledujúcich podmienok, softvér zruší platnosť cyklu:

- Viac ako jedna neplatná replikácia negatívneho kalibrátora.
- Viac ako jedna neplatná replikácia pozitívneho kalibrátora 1.
- Viac ako jedna neplatná replikácia pozitívneho kalibrátora 2.
- Viac ako 1 zo 6 neplatných replikácií kalibrátorov sa kombinuje.

Prevádzkovateľ môže zrušiť cyklus, ak sa počas vykonávania testu zistia a zdokumentujú technické problémy, problémy obsluhy alebo nástrojov.

Neplatný cyklus sa musí zopakovať. Prerušené cykly sa musia zopakovať.

B. Kritériá akceptácie kalibrátora

Nižšie uvedená tabuľka definuje kritériá RLU pre replikácie negatívnych a pozitívnych kalibrátorov.

	Panther System
Negatívny kalibrátor	
18/45 RLU	$\geq 0 \text{ a } \leq 60\,000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\geq 75\,000 \text{ a } \leq 300\,000 \text{ RLU}$
Pozitívny kalibrátor 1	
18/45 RLU	$\geq 800\,000 \text{ a } \leq 2\,200\,000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\leq 475\,000 \text{ RLU}$
Pozitívny kalibrátor 2	
18/45 RLU	$\leq 115\,000 \text{ RLU}$
IC/16 RLU	$\geq 625\,000 \text{ a } \leq 4\,000\,000 \text{ RLU}$

C. Medzná hodnota IC

Medzná hodnota IC sa stanoví zo signálu analytu IC/16 z platných replikácií negatívneho kalibrátora.

$$\text{Medzná hodnota IC} = 0,5 \times [\text{priemer IC/16 RLU platných replikácií negatívneho kalibrátora}]$$

D. Medzná hodnota analytu 16

Medzná hodnota analytu pre HPV 16 sa stanoví zo signálu IC/16 RLU z platných replikácií negatívneho kalibrátora a platných replikácií pozitívneho kalibrátora 2.

$$\text{Medzná hodnota analytu 16} = 2 \times [\text{priemer IC/16 RLU platných replikácií negatívneho kalibrátora}] + 0,1 \times [\text{priemer IC/16 RLU platných replikácií pozitívneho kalibrátora 2}]$$

E. Medzná hodnota analytu 18/45

Medzná hodnota analytu pre HPV 18/45 sa stanoví zo 18/45 RLU z platných replikácií negatívneho kalibrátora a platných replikácií pozitívneho kalibrátora 1.

$$\text{Medzná hodnota analytu 18/45} = 1 \times [\text{18/45 RLU platných replikácií negatívneho kalibrátora}] + 0,18 \times [\text{priemer 18/45 RLU platných replikácií pozitívneho kalibrátora 1}]$$

F. Signál analytu 16 na výpočet medznej hodnoty (S/CO)

Analyt S/CO pre HPV 16 sa stanoví z analytu IC/16 RLU testovanej vzorky a medznej hodnoty analytu 16 pre cyklus.

$$\text{Analyt 16 S/CO} = \frac{\text{testovacia vzorka IC/16 RLU}}{\text{medzná hodnota analytu 16}}$$

G. Signál analytu 18/45 na výpočet medznej hodnoty (S/CO)

Analyt S/CO pre HPV 18/45 sa stanoví z analytu 18/45 RLU testovanej vzorky a medznej hodnoty analytu 18/45 pre cyklus.

$$\text{Analyt 18/45 S/CO} = \frac{\text{testovacia vzorka 18/45 RLU}}{\text{medzná hodnota analytu 18/45}}$$

Interpretácia testu

Výsledky testov sú automaticky určené testovacím softvérom. Výsledok testu môže byť negatívny pre HPV 16 aj HPV 18/45, negatívny pre HPV 16 a pozitívny pre HPV 18/45, pozitívny pre HPV 16 a negatívny pre HPV 18/45, pozitívny pre HPV 16 aj HPV 18/45 alebo neplatný, ako je určené pomermi IC RLU a S/CO, ako je opísané v tabuľke nižšie. Výsledok testu môže byť tiež neplatný kvôli iným parametrom (napríklad abnormálnemu tvaru krivky), ktoré sú mimo normálnych očakávaných rozsahov. Neplatné výsledky testu sa musia zopakovať.

Vzorky súpravy CSCT sa môžu riediť, aby sa prekonal potenciálne inhibičné látky. 1 časť neplatnej vzorky zriedte na 8 častí transportného média pre vzorky (roztok v skúmavkách súpravy CSCT); napr. 560 µl vzorky do novej skúmavky CSCT Kit, ktorá obsahuje 4,5 ml transportného média pre vzorky. Jemne prevráťte zriedenú vzorku, aby sa premiešala; nevytvárajte penu. Otestujte zriedenú vzorku podľa štandardného postupu.

Poznámka: *Nezriedujte neplatnú zriedenú vzorku. Ak zriedená vzorka poskytne neplatný výsledok, novú vzorku je potrebné odobrať od pacienta.*

výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Kritériá
Negatívne – 16 Negatívne – 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq medzná hodnota IC a HPV 16 S/CO $<$ 1,00 a HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Negatívne – 16 Pozitívne – 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 a HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 a HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Pozitívne – 16 Negatívne – 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 a IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 a HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Pozitívne – 16 Pozitívne – 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 a IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 a HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 a HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Neplatný	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 a HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 a IC/HPV 16 RLU $<$ medzná hodnota IC a alebo IC/HPV 16 RLU $>$ 4 000 000 a alebo HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

Obmedzenia

- A. Druhy vzoriek odlišné od tých, ktoré boli identifikované v zamýšľanom použití, neboli vyhodnotené.
- B. Výkonnosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 nebola hodnotená u jedincov očkovaných HPV.
- C. Test genotypu Aptima HPV 16 18/45 nebol hodnotený v prípadoch podozrenia zo sexuálneho zneužívania.
- D. Prevalencia HPV infekcie v populácii môže ovplyvniť výkon. Pozitívne prediktívne hodnoty sa znižujú pri testovaní populácií s nízkou prevalenciou alebo u jedincov bez rizika infekcie.
- E. Tekuté cytologické vzorky ThinPrep obsahujúce menej ako 1 ml po príprave preparátu ThinPrep Pap Test sa považujú za nedostatočné na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.
- F. Výsledky testov môžu byť ovplyvnené nesprávnym odberom, skladovaním alebo spracovaním vzorky.
- G. Vnútna kontrola monitoruje cieľové zachytenie, amplifikáciu a detekčné kroky testu, nie je určená na kontrolu primeranosti odberu vzoriek z krčka maternice.
- H. Negatívny výsledok testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 nevylučuje možnosť cytologických abnormalít alebo budúceho alebo základného CIN2, CIN3 alebo rakoviny.
- I. Test genotypu Aptima HPV 16 18/45 poskytuje aj kvalitatívne výsledky. Preto nie je možné stanoviť koreláciu medzi veľkosťou pozitívneho testovacieho signálu a úrovňou expície mRNA vo vzorke.
- J. Detekcia vysokorizikovej HPV (typy 16, 18 a 45) mRNA závisí od počtu kópií prítomných vo vzorke a môže byť ovplyvnená metódami odberu vzoriek, faktormi pacienta, štádiom infekcie a prítomnosťou interferujúcich látok.
- K. Infekcia HPV nie je indikátorom cytologického HSIL alebo základného CIN vysokého stupňa, ani neznamená, že sa vyvinie CIN2, CIN3 alebo rakovina. U väčšiny žien infikovaných jedným alebo viacerými vysokorizikovými typmi HPV sa nevyvinie CIN2, CIN3 ani rakovina.
- L. Nasledujúce výsledky môžu interferovať s výkonom testu, ak sú prítomné v koncentráciách vyšších ako sú uvedené: vaginálne lubrikanty (obsahujúce polyquaternium 15) v množstve 1 % hmot./obj., antifungálny krém (obsahujúci tiokonazol) v množstve 0,03 % hmotn./obj. 0,3 % hmotn./obj., Intravaginálne hormóny (obsahujúce progesterón) pri 1 % hmotn./obj., trichomonas vaginalis pri 3×10^4 buniek/ml.
- M. Vysoké koncentrácie HPV 45 môžu znížiť schopnosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 detegovať prítomnosť HPV 16 v nízkych hladinách.
- N. Účinky iných potenciálnych premenných, ako je vaginálny výtok, použitie tampónov atď. a premenné odberu vzoriek, neboli vyhodnotené.
- O. Použitie tohto prístroja je obmedzený na personál vyškolený na používanie testu genotypu Aptima HPV 16 18/45.
- P. Krížová kontaminácia vzoriek môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky. Miera prenosu testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther bola 0,19 %, ako bolo stanovené v neklinických štúdiách.
- Q. Test genotypu Aptima HPV 16 18/45 je potrebné interpretovať v spojení s inými laboratórnymi a klinickými údajmi, ktoré má klinický lekár k dispozícii.

Očakávané výsledky systému Panther: Prevalencia vysokorizikovej HPV mRNA

Prevalencia vysokorizikovej HPV infekcie sa značne líši a je ovplyvnená viacerými faktormi, z ktorých najväčší podiel má vek. Mnohé štúdie skúmali prevalenciu HPV stanovenú na základe detekcie HPV DNA, avšak len málo štúdií uvádza prevalenciu na základe detekcie onkogénnej HPV mRNA. Ženy z rôznych klinických lokalít (n = 18) predstavujúce širokú geografickú distribúciu a rôznorodú populáciu (10 štátov v Spojených štátoch) boli zaradené do prospektívnej klinickej štúdie známej ako štúdia CLEAR na vyhodnotenie testu HPV Aptima, ktorý detekuje 14 vysokorizikových typov HPV. Vzorky od žien v štúdiu CLEAR s pozitívnymi výsledkami testu HPV Aptima na systéme Panther boli hodnotené na troch testovacích miestach pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther v samostatnej klinickej štúdiu. Prevalencia HPV 16, 18/45, ako aj zostávajúcich 11 typov vysokorizikových HPV pozorovaných v klinickej štúdiu, na základe výsledkov testovania pomocou testu Aptima HPV a testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther, bola kategorizovaná celkovo, podľa vekovej skupiny a podľa miesta testovania. Negatívny výsledok Aptima HPV testu na systéme Panther ukazuje že nie je prítomný žiadny zo 14 vysokorizikových typov HPV a bol označený ako typ genotypu Aptima HPV 16 18/45 negatívny na systéme Panther na účely analýzy. Výsledky sú uvedené v Tabuľka 1 pre ASC-US (atypické skvamózne bunky s neurčeným významom) a negatívne pre populácie intraepiteliálnej lézie alebo malignity.

Tabuľka 1: Prevalencia vysokorizikovej HPV mRNA v populáciách podľa vekovej skupiny, testovacieho miesta a všetkých kombinovane

	Miera pozitivity % (x/n)							
	Populácia ASC-USA (≥21 rokov)				Populácia NILM (≥30 rokov)			
	HPV 16 poz.	HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	11 Iné HR* poz.	HPV 16 poz.	HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	11 Iné HR* poz.
Všetky	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)
Veková skupina (rokov)								
21 až 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa
30 až 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)
Testovacie miesto**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	< 0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

N/A = nevzťahuje sa, HR = vysokorizikové, Pos = pozitívne

Poznámka: Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV na systéme Panther boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther.

* Typy HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68.

** V populácii NILM neboli všetky subjekty s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV na systéme Panther testované s testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther. Na účely analýzy na mieste testovania boli výsledky týchto žien náhodne zaradené do jednej z troch testovacích miest.

Výkon testovania systému Panther

Test genotypu HPV 16 18/45 Aptima bol prvýkrát uvedený na trh v systéme Tigris DTS v roku 2012. V roku 2013 boli indikácie rozšírené na používanie testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther. Systém Panther je alternatívna, menšia prístrojová platforma k systému Tigris DTS. Oba systémy sú určené na plnú automatizáciu testovania diagnostických testov amplifikovaných nukleových kyselín. Vybrané testovanie výkonnosti analýzy dokončené na systéme Tigris DTS bolo využité na podporu výkonnosti analýzy na systéme Panther.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Návrh klinickej štúdie s tekutými cytologickými vzorkami ThinPrep

Test genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther bol hodnotený pomocou referenčných cytologických vzoriek získaných od súhlasných žien počas prospektívnej multicentrickej US klinickej štúdie známej ako štúdia CLEAR.

Štúdia CLEAR – východiskové hodnotenie

Štúdia CLEAR bola vykonaná s cieľom stanoviť klinický výkon testu Aptima HPV na systéme Tigris DTS na detekciu cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie 2. stupňa alebo závažnejšieho ochorenia krčka maternice (\geq CIN2). Štúdia CLEAR zahŕňala východiskové hodnotenie a trojročné následné hodnotenie. Ženy boli zaradené buď do štúdie ASC-US, alebo do štúdie NILM na základe ich referencie na cytologické vyšetrenie ThinPrep založené na rutinnom skríningu rakoviny krčka maternice. Študijná skupina ASC-US zahŕňala ženy vo veku 21 rokov a staršie s cytologickými výsledkami ASC-US a študijná skupina NILM zahŕňala ženy vo veku 30 rokov a staršie s NILM výsledkami cytologického vyšetrenia.

Boli zaradené ženy z 18 klinických lokalít, predovšetkým kliniky pôrodnictva/gynekológie, ktoré pokrývali širokú geografickú distribúciu a rôznorodú populáciu. Na začiatku štúdie boli reziduálne referenčné cytologické vzorky testované testom Aptima HPV na systéme Tigris DTS a s testom HPV DNA schváleným FDA. Tieto vzorky sa potom rozdelili do alikvót, ktoré sa archivovali a skladovali pri teplote -70 °C, kým sa netestovali pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther v rámci klinického skúšania testu genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Na začiatku boli všetky ženy v štúdiu ASC-US odoslané na kolposkopiu, bez ohľadu na ich výsledky testu Aptima HPV pomocou systému Tigris DTS a výsledky testu HPV DNA schválené FDA. Získali sa biopsie endocervikálnej kytetáže (ECC) a biopsie krčka maternice (1 biopsia z každého zo štyroch kvadrantov). Ak bola lézia viditeľná, bola získaná biopsia dierovania (riadená metóda; 1 biopsia na léziu) a kvadranty bez viditeľnej lézie boli biopsované v dlaždicovo-cylindrickom spoji (náhodná metóda).

V štúdiu NILM boli ženy pozitívne testom Aptima HPV na systéme Tigris DTS a/alebo s FDA-schváleným testom HPV DNA, rovnako ako náhodne vybrané ženy, ktoré boli negatívne pri oboch testoch, odporučené na kolposkopiu na základné hodnotenie. Od každej ženy, ktorá sa zúčastnila kolposkopie, sa získala biopsia ECC. Dierovaná biopsia bola získaná len z viditeľných lézií (priama metóda; 1 biopsia na léziu).

Stav ochorenia sa určil na základe konsenzuálneho panelu histologického prehľadu, ktorý sa zakladá na súhlase najmenej dvoch expertov patológov. Odborní patológovia nemali informácie o stave HPV a cytologického vyšetrenia žien, ani o vzájomných histologických diagnózach. Ak sa títo 3 patológovia nezhodli, všetci traja patológovia spoločne preskúmali diapozitívy na mikroskope pre viaceré osoby, aby dosiahli konsenzus. Vyšetrovatelia, klinickí pracovníci ani ženy neboli informovaní o výsledkoch testov HPV do skončenia návštevy kolposkopie, aby sa predišlo skresleniu.

Na začiatku bola hodnotená klinická výkonnosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther na detekciu \geq CIN2 a cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie 3. stupňa alebo závažnejšieho cervikálneho ochorenia (\geq CIN3) v porovnaní so stavom cervikálneho ochorenia určeným na začiatku štúdie.

Štúdia CLEAR – následné hodnotenie

Ženy v štúdiu NILM zo 14 klinických lokalít boli oprávnené zúčastniť sa 3-ročnej následnej fázy štúdie, ak: i) sa zúčastnili kolposkopie na začiatku liečby a nemali \geq CIN2, alebo ii) na začiatku sa nezúčastnili kolposkopie. Následná fáza štúdie pozostávala z ročných návštev. Pri týchto návštevách sa každej žene odobrali vzorky z krčka maternice a niektoré ženy boli testované aj HPV testom schváleným FDA. Ženy s ASC-US alebo závažnejšími cytologickými výsledkami počas sledovaného obdobia boli odporúčané na kolposkopiu s použitím rovnakého biopsického a histologických vyšetrovacích postupov, ktoré sa vykonali pre východiskové hodnotenie. Stav ochorenia krčka maternice pri následnej návšteve sa považoval za „negatívny“ na základe cytologického vyšetrenia NILM alebo u žien s abnormálnymi výsledkami cytologického testu na základe normálneho alebo CIN1 konsenzuálneho panelu histologického prehľadu. Ženy, ktoré mali \geq CIN2 zistené počas následného obdobia, boli považované za ženy, ktoré ukončili následné kontroly a nezúčastnili sa návštev po zistení \geq CIN2. Ženy, ktoré nemali \geq CIN2 zistené počas následného obdobia, ale ktoré absolvovali študijnú návštevu v 1. následnom roku a/alebo v 2. následnom roku a ktoré absolvovali študijnú návštevu v 3. následnom roku, boli považované za pacientky, ktoré ukončili následné sledovanie.

Cieľom následnej štúdie bolo porovnať kumulatívne 3-ročné riziko ochorenia krčka maternice u žien s východiskovým pozitívnym výsledkom testu Aptima HPV a východiskovým pozitívnym výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 s kumulatívnym 3-ročným rizikom ochorenia krčka maternice u žien s východiskovým pozitívnym výsledkom testu Aptima HPV a východiskovým negatívnym výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45. Trojročný stav ochorenia krčka maternice bol stanovený nasledovne:

- Pozitívny stav ochorenia krčka maternice (\geq CIN2 a/alebo \geq CIN3) – Ženy, ktoré mali \geq CIN2 zistené na začiatku alebo počas následného sledovania.
- Negatívny stav ochorenia krčka maternice ($<$ CIN2) – ženy, ktoré ukončili sledovanie bez zistenia \geq CIN2 a ktoré sa nepovažovali za osoby s neurčitým stavom ochorenia krčka maternice.
- Neurčitý stav ochorenia krčka maternice – Ženy, ktoré mali počas sledovania abnormálne výsledky cytologického testu a ktoré nemali následný výsledok konsenzuálneho panelu histologického prehľadu, alebo ženy s neadekvátnou cytológiou pri poslednej návšteve.
- Strata následného sledovania – ženy, ktoré nedokončili sledovanie a ktoré neboli považované za osoby s neurčitým stavom ochorenia krčka maternice.

Klinický výkon testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na detekciu \geq CIN2 a \geq CIN3 bol hodnotený v porovnaní s trojročným stavom cervikálneho ochorenia.

Populácia ASC-USA \geq 21 rokov: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Klinická výkonnosť s tekutými cytologickými vzorkami ThinPrep

Celkovo bolo hodnotiteľných 404 žien vo veku 21 rokov a viac s cytologickými výsledkami ASC-US a pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV na systéme Panther, ktorých odporúčané cytologické vzorky boli vhodné na testovanie pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther. Z toho 45 žien nemalo dostatočný objem vzorky pre referenčnú cytologickú vzorku dostupnú na testovanie v tejto štúdiu a 6 malo neurčené diagnózy ochorenia; po analýze chýbajúcich hodnôt neboli zahrnuté do výpočtov výkonnosti. 353 hodnotiteľných žien s nezvratným stavom ochorenia malo platné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther založené na reflexnom teste z pozitívneho výsledku testu Aptima HPV na systéme Panther. Šesťdesiatšesť (67) žien malo \geq CIN2 a 30 malo \geq CIN3.

Z 353 hodnotiteľných žien s pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV malo 118 pozitívnych výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther, čo svedčí o prítomnosti HPV 16 a/alebo HPV 18/45 na systéme Panther; 235 malo negatívne výsledky, čo svedčí o prítomnosti jedného alebo viacerých z ďalších 11 vysokorizikových typov HPV, ako sa zistilo testom Aptima HPV (t.j. typy HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68). Ďalších 539 hodnotiteľných žien vo veku 21 rokov a starších s cytologickými výsledkami ASC-US malo negatívne výsledky testu Aptima HPV na systéme Panther. Negatívny výsledok testu Aptima HPV ukazuje, že nie je prítomný žiadny zo 14 vysokorizikových typov

HPV a bol označený ako negatívny na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther na účely analýzy. Prevalencia \geq CIN2 a \geq CIN3 u hodnotiteľných žien s cytologickými výsledkami ASC-US bola 9,1% a 3,8%. Na základe testovania so systémom Panther sú výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na základe výsledkov testu Aptima HPV a diagnostiky konsenzuálneho panelu histologického prehľadu prezentované na Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Populácia ASC-USA \geq 21 rokov: Výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a Aptima HPV Assay na základe diagnostiky konsenzuálneho panelu histologického prehľadu.

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok*	Interpretácia	Diagnostika konsenzuálneho panelu histologického prehľadu						
			Neurčené**	Normálne	CIN1	CIN2	CIN3	Rakovina	Spolu
Pozitívne	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 poz.	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/ 45 poz.	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/ 45 poz.	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Iné HR HPV poz.	2	132	70	23	10	0	237
Spolu			6	182	104	37	29	1	359
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.***	HR HPV neg	13	450	75	10	4	0	552
Spolu			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, CIN1 = cervikálna intraepiteliálna neoplázia 1. stupňa, HR = vysokorizikové, Neg = negatívne, Pos = pozitívne

*Všetky vzorky mali konečné výsledky (po finálnom testovaní alebo po odštiepení počiatočných invalidov na procedúru).

**19 žien sa zúčastnilo kolposkopie, ale diagnóza sa nedala určiť z týchto dôvodov: < 5 vzoriek biopsie sa získalo s normálnymi/CIN1 (n = 15) výsledkami histologického vyšetrenia, neboli odobraté žiadne biopsie (n = 3) a snímky biopsie sa stratili (n = 1).

***Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

****Jedna žena mala adenokarcinóm in situ (AIS).

Absolútne riziko ochorenia (\geq CIN2 a \geq CIN3) je výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV uvedené na Tabuľka 3. Riziko \geq CIN2 u žien s prítomnosťou HPV typov 16, 18 a/alebo 45 bolo 28,8 % v porovnaní so 14,0 % u žien s jedným alebo viacerými ďalšími 11 vysokorizikovými typmi HPV a 2,6 % u žien bez výskytu vysokorizikových typov. Absolútne riziko je uvedené podľa vekovej skupiny v Tabuľka 4.

Tabuľka 3: Populácia ASC-USA \geq 21 rokov: Absolútne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a Aptima HPV Assay

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalencia			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 4: Populácia ASC-USA ≥ 21 rokov: Absolútne riziko ≥CIN2 a ≥CIN3 pre výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a Aptima HPV Assay podľa vekovej skupiny

	Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	≥CIN2	≥CIN3
				Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
21 až 29 rokov	Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalencia				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 až 39 rokov	Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalencia				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥40 rokov	Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	---(0/0)	---(0/0)
		HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalencia				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Relatívne riziko ochorenia pri pozitívnych a negatívnych výsledkoch testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 je uvedené v Tabuľka 5. Ženy, ktoré mali prítomné HPV typy 16, 18 a/alebo 45, mali 11,1-krát väčšiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN2 a 22,8-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN3 ako ženy bez prítomnosti vysokorizikových typov HPV. Ženy, ktoré mali prítomné HPV typy 16, 18 a/alebo 45, mali 2,1-krát väčšiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN2 a 4,0-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN3 ako ženy s prítomnosťou jedného alebo viacerých z 11 vysokorizikových typov HPV.

Tabuľka 5: Populácia ASC-USA \geq 21 rokov: Relatívne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a Aptima HPV Assay

Interpretácia výsledkov testu Aptima*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatívne riziko (95 % CI)	Relatívne riziko (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. HR HPV negatívne	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. iné HR HPV pozitívne	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Iné HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalencia	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = interval spoľahlivosti, HR - vysokorizikové

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Pomer pravdepodobnosti (\geq CIN2 a \geq CIN3) je výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV uvedené na Tabuľka 6. HPV typy 16, 18 a/alebo 45 boli 4,1-krát častejšie prítomné u ženy s \geq CIN2 a s 5,2-násobne vyššou pravdepodobnosťou výskytu u ženy s \geq CIN3.

Tabuľka 6: Populácia ASC-USA \geq 21 rokov: Pomery pravdepodobnosti pre \geq CIN2 a \geq CIN3 výsledkami Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a Aptima HPV Assay

Interpretácia výsledkov testu Aptima*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Iné HR HPV pozitívne	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV Negatívne	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = interval spoľahlivosti, HR - vysokorizikové

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Populácia NILM ≥30 rokov: Klinická výkonnosť testu Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay s tekutými cytologickými vzorkami ThinPrep na začiatku štúdie

Celkovo bolo hodnotiteľných 512 žien vo veku 30 rokov a viac s cytologickými výsledkami NILM a pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV na systéme Panther, ktorých odporúčané cytologické vzorky boli vhodné na testovanie pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45. Z toho 21 žien (11 sa zúčastnilo kolposkopie a 10 nezúčastnilo kolposkopie) nemalo v tejto štúdii k dispozícii objem vzorky na vyšetrenie cytologických vzoriek; po analýze chýbajúcich hodnôt neboli zahrnuté do výpočtov výkonnosti. 491 hodnotiteľných žien malo platné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45. Z nich sa 273 zúčastnilo kolposkopie. Štrnásť (14) žien malo ≥CIN2 a 10 malo ≥CIN3; 245 žien malo normálnu/CIN1 histológiu; 14 žien malo neurčený stav ochorenia.

Z 259 hodnotiteľných žien s nezvratným stavom ochorenia a pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV pomocou systému Panther malo na začiatku liečby 65 pozitívnych výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther, čo svedčí o prítomnosti HPV 16 a/alebo HPV 18/45; 194 malo negatívne výsledky, čo svedčí o prítomnosti jedného alebo viacerých z ďalších 11 vysokorizikových typov HPV. Ďalších 549 hodnotiteľných žien vo veku 30 rokov a starších s cytologickými výsledkami NILM a nezvratným stavom ochorenia malo negatívne výsledky testu Aptima HPV na systéme Panther. Negatívny výsledok testu Aptima HPV ukazuje, že nie je prítomný žiadny zo 14 vysokorizikových typov HPV a bol označený ako negatívny na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther na účely analýzy. Výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na základe výsledkov testu Aptima HPV a diagnostiky konsenzuálneho panelu histologického prehľadu sú uvedené v Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Populácia NILM ≥ 30 rokov: Výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV na základe diagnostiky konsenzuálneho panelu histologického prehľadu na začiatku štúdie.

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok*	Interpretácia	Diagnostika konsenzuálneho panelu histologického prehľadu						
			Neurčené**	Normálne	CIN1	CIN2	CIN3	Rakovina	Spolu
Pozitívne	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 poz.	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 poz.	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Iné HR HPV poz.	11	175	12	3	4	0	205
Spolu			14	232	13	4	7	3	273
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.***	HR HPV neg	31	527	16	5	1	0	580
Spolu			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne

*Všetky vzorky mali konečné platné výsledky (po počiatocnom testovaní alebo po odštiepení počiatocných invalidov na procedúru).

**Návštevy na kolposkopii sa zúčastnilo 45 žien, ale diagnóza sa nedala určiť z nasledujúcich dôvodov: konsenzus sa nedal dosiahnuť kvôli nedostatočným vzorkám (n = 29), žiadne biopsie neboli odobraté kvôli základným faktorom (n = 13), žiadne zozbierané biopsie alebo nepreskúmané z dôvodu chyby (n = 3).

***Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

****Tri ženy mali adenokarcinóm in situ (AIS).

Z 491 žien s pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV na systéme Panther a výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther malo 232 žien neoverený (vrátane neurčeného) stav ochorenia (Tabuľka 8). Z 10 348 žien s negatívnymi výsledkami Aptima HPV testu z pôvodnej štúdie CLEAR malo 9 799 neoverený stav ochorenia. Pretože štúdia bola navrhnutá tak, aby sa týkala len náhodne vybraných žien s negatívnymi výsledkami pre Aptima HPV assay na systéme Tigris DTS a s FDA-schváleným DNA testom, podiel žien s neovereným stavom ochorenia bol v tejto skupine vysoký (96,2 %). Na úpravu tejto verifikačnej odchýlky sa použila metóda viacnásobnej imputácie na odhad počtu žien s ochorením, ktoré by boli identifikované, keby všetky ženy podstúpili kolposkopiu vzhľadom na výsledky testu. Pri tejto metóde sa chýbajúci stav ochorenia priradil na základe výsledkov testu Aptima HPV pomocou systému Panther, testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther a testu HPV DNA schváleného FDA. Uvádzajú sa odhady výkonnosti, ktoré boli upravené na základe overenia skreslenia ako aj neupravené odhady výkonnosti na základe 808 žien s overeným stavom ochorenia.

Tabuľka 8: Populácia NILM \geq 30 rokov: Klasifikácia hodnotiteľných NILM žien testom genotypu Aptima HPV, Aptima HPV 16 18/45, výsledky testu HPV DNA, stav ochorenia (\geq CIN2 a \geq CIN3) a stav overovania ochorenia na začiatku štúdie

Výsledky HPV Aptima Assay*	AHPV-GT Assay výsledok*	HPV DNA Test	Spolu ženy	Overený stav choroby: \geq CIN2		Overený stav choroby: \geq CIN3		Neoverený stav choroby
				Ženy s ochorením (\geq CIN2)	Ženy bez ochorenia (<CIN2)	Ženy s ochorením (\geq CIN3)	Ženy bez ochorenia (<CIN3)	Ženy s neznámym stavom choroby (% neznáme)
Pozitívne	Pozitívne	Pozitívne	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Pozitívne	Negatívne	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Pozitívne	Bez výsledku**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatívne	Pozitívne	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatívne	Negatívne	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatívne	Bez výsledku**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Spolu			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatívne	Nevzťahuje sa***	Pozitívne	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	Nevzťahuje sa***	Negatívne	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	Nevzťahuje sa***	Bez výsledku**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Spolu			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, N/A = nevzťahuje sa

*Všetky vzorky mali konečné platné výsledky (po počiatocnom testovaní alebo po odštiepení počiatocných invalidov na procedúru).

**616 žien s výsledkami testu Aptima HPV nemalo výsledky testu HPV DNA primárne v dôsledku nedostatočného objemu cytologickej vzorky.

***Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Nastavené absolútne riziká ochorenia (\geq CIN2 a \geq CIN3) sú výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV uvedené v Tabuľka 9a. Riziko \geq CIN2 u žien s prítomnosťou HPV typov 16, 18 a/alebo 45 bolo 9,7% v porovnaní so 3,2% u žien s jedným alebo viacerými ďalšími 11 vysokorizikovými typmi HPV a 0,7% u žien bez výskytu vysokorizikových typov. Nenastavené absolútne riziká ochorenia sú znázornené celkovo v Tabuľka 9b a podľa vekovej skupiny v Tabuľka 10.

Tabuľka 9a: Populácia NILM \geq 30 rokov: Absolútne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nastavené odhady overenia skreslenia) na začiatku štúdie

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg.	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalencia			1,1%	0,8%

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne, N/A = nevzťahuje sa
*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 9b: Populácia NILM \geq 30 rokov: Absolútne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg.	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalencia			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne, N/A = nevzťahuje sa
*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 10: Populácia NILM ≥ 30 rokov: Absolútne riziko ≥CIN2 a ≥CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV podľa vekovej skupiny (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

	Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	≥CIN2	≥CIN3
				Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
30 až 39 rokov	Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	Nevzťahuje sa (0/0)	Nevzťahuje sa (0/0)
		HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)	
	Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg.	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalencia				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥40 rokov	Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)	
	Negatívne	HPV 16/18/45 neg.*	HR HPV neg.	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalencia				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Poz = pozitívne; Neg = negatívne, N/A = nevzťahuje sa

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Relatívne riziko ochorenia pri pozitívnych a negatívnych výsledkoch testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 je uvedené v Tabuľka 11 (nastavené overenie skreslenia) a Tabuľka 12 (nenastavené). Ženy, ktoré mali prítomné HPV typy 16, 18 a/alebo 45, mali 12,9-krát väčšiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN2 a 53,3-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN3 ako ženy bez prítomnosti vysokorizikových typov HPV. Ženy, ktoré mali prítomné HPV typy 16, 18 a/alebo 45, mali 3,0-krát väčšiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN2 a 4,8-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu \geq CIN3 ako ženy s prítomnosťou jedného alebo viacerých z 11 vysokorizikových typov HPV.

Tabuľka 11: Populácia NILM \geq 30 rokov: Relatívne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nastavené odhady overenia skreslenia) na začiatku štúdie

Interpretácia testu Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatívne riziko (95 % CI)	Relatívne riziko (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. HR HPV neg.	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. iné HR HPV poz.	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Iné HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalencia	1,1%	0,8%

CI = interval spoľahlivosti, HR = vysokorizikové; Pos = pozitívne; Neg = negatívne

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 12: Populácia NILM \geq 30 rokov: Relatívne riziko \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

Interpretácia testu Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatívne riziko (95 % CI)	Relatívne riziko (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. HR HPV neg.	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. iné HR HPV poz.	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Iné HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalencia	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = interval spoľahlivosti, HR = vysokorizikové; Pos = pozitívne; Neg = negatívne

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Pomer pravdepodobnosti (\geq CIN2 a \geq CIN3) na začiatku štúdie je výsledkom testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 uvedené na Tabuľka 13 (nastavené overenie skreslenia) a Tabuľka 14 (nenastavené). HPV typy 16, 18 a/alebo 45 boli na začiatku štúdie 11,2-krát častejšie prítomné u ženy s \geq CIN2 a s 24,1-násobne vyššou pravdepodobnosťou výskytu u ženy s \geq CIN3.

Tabuľka 13: Populácia NILM \geq 30 rokov: Pomer pravdepodobnosti \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nastavené odhady overenia skreslenia) na začiatku štúdie

Interpretácia výsledkov testu Aptima*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Iné HR HPV pozitívne	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV Negatívne	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = interval spoľahlivosti, HR - vysokorizikové

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 14: Populácia NILM \geq 30 rokov: Pomer pravdepodobnosti \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

Interpretácia výsledkov testu Aptima*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)	Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Iné HR HPV pozitívne	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV Negatívne	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = interval spoľahlivosti, HR - vysokorizikové

*Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Populácia NILM ≥ 30 rokov: Klinický výkon testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 po 3 rokoch sledovania

Do sledovacej fázy bolo na začiatku zaradených 10 822 žien vo veku 30 rokov a starších s výsledkami cytológie NILM a pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV a platnými výsledkami testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 alebo negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV pomocou systému Panther. Zo žien bez ≥CIN2, 67,0% (7 235/10 802) žien ukončilo Pap návštevu v 1. roku, 60,3% (6 505/10 793) v 2. roku a 58,7% (6 330/10 786) v 3. roku. Celkovo 58,8 % (6 366/10 822) žien dokončilo štúdiu (mali ≥CIN2 na začiatku alebo počas následného sledovania a/alebo ukončených požadovaných návštev).

Z 10 822 subjektov malo 490 (4,5 %) žien pozitívne východiskové výsledky testu Aptima HPV a platné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45. Z týchto 490 žien malo 247 (50,4%) buď pozitívny, alebo negatívny 3-ročný stav ochorenia na základe cytologických alebo kolposkopických/biopsických výsledkov. Dvadsaťpäť (25) žien malo ≥CIN2 vrátane 18 s ≥CIN3; 222 žien malo normálnu histológiu/CIN1.

Z 247 hodnotiteľných žien s 3-ročným stavom ochorenia a pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV malo 47 (19,0 %) pozitívne výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45, čo naznačuje prítomnosť HPV 16 a/alebo HPV 18/45 nad klinickou hraničnou hodnotou; 200 (81,0 %) žien malo negatívne výsledky, čo naznačuje prítomnosť jedného alebo viacerých z ďalších 11 vysokorizikových typov HPV nad klinickou hraničnou hodnotou.

Zvyšných 10 332 žien malo negatívne východiskové výsledky testu Aptima HPV počas skúšania CLEAR. Z nich 57,6 % (5 946/10 322) malo trojročný stav ochorenia. Na účely analýzy boli ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45. Výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na začiatku štúdie a konsenzuálneho histologického revízneho panelu 3-ročný stav ochorenia (zahŕňa základné a následné hodnotenie) sú uvedené v Tabuľka 15.

Tabuľka 15: Populácia NILM ≥ 30 rokov: Klasifikácia žien, ktoré sú vhodné pre následnú fázu, podľa východiskových výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV a stav ochorenia stanovený v základných a následných fázach

Aptima HPV Výsledok testu	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	3-ročný stav ochorenia (zahŕňa východiskové a následné hodnotenie)							
			Strata následného sledovania	Neurčitý stav*	Normálne	CIN1	CIN2	CIN3	Rakovina	Spolu
Pozitívne	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 poz.	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 poz.	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg. HPV 18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	168	22	178	8	4	10	0	390
Spolu			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.**	HR HPV neg.	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Spolu			4 366	263	6 091	56	23	20	3 [^]	10 822

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; Neg = negatívne; Poz = pozitívne

*Ženy, ktoré mali počas sledovania abnormálne výsledky cytologického testu a ktoré nemali následný výsledok konsenzuálneho panelu histologického prehľadu, alebo ženy s neadekvátnou cytológiou pri poslednej návšteve

**Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

[^]Tri ženy mali adenokarcinóm in situ (AIS).

3-ročné kumulatívne riziká ochorenia (\geq CIN2 a \geq CIN3) sú založené na Kaplanovom-Meierovom odhade (analýza životného cyklu) a zahŕňajú ochorenie zistené na začiatku skúšania alebo v sledovaní. Ženy, ktoré mali nejakú indikáciu ochorenia (ASC-US alebo závažnejšie cytologické výsledky), ale bez konsenzuálneho histologického vyšetrenia, boli zahrnuté do analýzy s použitím metódy viacnásobnej imputácie na predpovedanie počtu žien s ochorením, ktoré by boli identifikované, ak by ženy podstúpili kolposkopiu.

Trojročné kumulatívne absolútne riziká ochorenia (\geq CIN2 a \geq CIN3) podľa výsledkov testu Aptima HPV a výsledku testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 sú uvedené v Tabuľka 16. Trojročné kumulatívne relatívne riziko ochorenia pri pozitívnych a negatívnych výsledkoch testu genotypu Aptima 16 18/45 je uvedené v Tabuľka 17.

Tabuľka 16: Populácia NILM \geq 30 rokov: trojročné kumulatívne absolútne riziko* \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV podľa vekovej skupiny (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

Výsledky HPV Aptima assay	AHPV-GT Assay výsledok	Interpretácia	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absolútne riziko (95 % CI)	Absolútne riziko (95 % CI)
Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45 poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45 poz.	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 len poz.	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 18/45 len poz.	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 a 18/45 poz.	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa
	HPV 16/18/45 neg.	Iné HR HPV poz.	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatívne	HPV 16/18/45 neg.**	HR HPV neg.	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prevalencia			0,7%	0,3%

AHPV-GT = test genotypu Aptima HPV 16 18/45, HR = vysokorizikové; N/A = nevzťahuje sa; Neg = negatívne; Poz = pozitívne

*3-ročné kumulatívne riziká upravené pre iné možné predpoklady boli podobné rizikám v tejto tabuľke. Kvôli očakávaným rozdielom v rizikách v 1. a 2. roku pre dve skupiny žien v následnej štúdií (pacientky s kolposkopiou na začiatku liečby a pacientky bez kolposkopie na začiatku liečby) bolo hlásené len 3-ročné kumulatívne riziko pre kombinované skupiny.

**Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 17: Populácia NILM \geq 30 rokov: trojročné kumulatívne relatívne riziko* \geq CIN2 a \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a testu Aptima HPV (nenastavené odhady) na začiatku štúdie

Interpretácia testu Aptima Assay**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatívne riziko (95 % CI)	Relatívne riziko (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. HR HPV neg.	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 a/alebo 18/45 poz. vs. iné HR HPV poz.	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Iné HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV poz. vs. HR HPV neg.	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalencia	0,7%	0,3%

CI = interval spoľahlivosti; HR = vysokorizikové; Neg = negatívne; Pos = pozitívne

*3-ročné kumulatívne riziká upravené pre iné možné predpoklady boli podobné rizikám v tejto tabuľke. Kvôli očakávaným rozdielom v rizikách v 1. a 2. roku pre dve skupiny žien v následnej štúdií (pacientky s kolposkopiou na začiatku liečby a pacientky bez kolposkopie na začiatku liečby) bolo hlásené len 3-ročné kumulatívne riziko pre kombinované skupiny.

**Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

3-ročná kumulatívna prevalencia \geq CIN2 a \geq CIN3 u žien s cytologickými výsledkami NILM na začiatku liečby bola 0,7% a 0,3%. Relatívne riziko detekcie \geq CIN2 u žien s pozitívnymi výsledkami HPV 16 a/alebo 18/45 v porovnaní s pozitívnymi výsledkami iných HR HPV bolo 2,9 (95 % CI: 1,4, 6,2), čo znamená, že \geq CIN2 bol detegovaný u žien s pozitívnymi výsledkami HPV 16 a/alebo 18/45 2,9-krát častejšie ako u žien s pozitívnymi výsledkami iných HR HPV. Relatívne riziko \geq CIN3 bolo 3,1 (95 % CI: 1,2, 7,9). Relatívne riziko detekcie \geq CIN2 u žien s pozitívnymi výsledkami iných HR HPV v porovnaní s negatívnymi výsledkami HR HPV bolo 17,6 (95 % CI: 8,9, 34,9), čo znamená, že \geq CIN2 bol detegovaný u žien s pozitívnymi výsledkami iných HR HPV 17,6-krát častejšie ako u žien s negatívnymi výsledkami HR HPV. Relatívne riziko \geq CIN3 bolo 42,0 (95 % CI: 14,2, 124,0).

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Klinická výkonnosť s tekutými cytologickými vzorkami SurePath

Tekuté cytologické vzorky SurePath boli odobraté kanadským ženám, ktoré boli vyšetrené kvôli jednému alebo viacerým abnormálnym Pap testom a HPV infekcii alebo z nejakého iného dôvodu. Alikvótna časť (0,5 ml) každej vzorky sa preniesla do skúmavky na prenos vzorky Aptima a potom sa ošetrila použitím roztoku Aptima Transfer. Jedna replikácia každej vzorky na analýzu sa testovala testom Aptima HPV (n = 500). Pozitívne vzorky sa potom testovali s testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 a výsledky testu Aptima HPV sú uvedené na Tabuľka 18. Podobné výsledky sú uvedené pre komerčne dostupný HPV PCR test, ktorý odlišuje HPV 16 a HPV 18, ale nie HPV 45, oddelene od iných vysokorizikových genotypov. Relatívne riziko ochorenia u genotypovo pozitívnych verzus negatívnych výsledkov sa uvádza v teste genotypu Tabuľka 19 Aptima HPV 16 18/45 a v teste HPV PCR.

Tabuľka 18: Absolútne riziko \geq CIN3 pre výsledky Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay a komerčne dostupného testu HPV PCR

Výsledok HR HPV	Výsledok genotypu	Interpretácia	Absolútne riziko Aptima \geq CIN3 (95 % CI)	Absolútne riziko HPV PCR \geq CIN3 (95 % CI)
Pozitívne	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45* poz.	HPV 16 a/alebo HPV 18/45* poz.	13,9 (10,8 – 17,0)	13,9 (11,4 – 16,4)
	HPV 16 poz a HPV 18/45* neg.	HPV 16 len poz.	16,8 (12,4 – 21,3)	16,2 (12,8 – 19,5)
	HPV 16 neg. a/alebo HPV 18/45* poz.	HPV 18/45* len poz.	6,1 (2,0 – 12,9)	6,6 (2,1 – 13,9)
	HPV 16 poz. a/alebo HPV 18/45* poz.	HPV 16 a HPV 18/45* poz.	25,0 (2,9 – 59,8)	12,5 (1,3 – 34,5)
	HPV 16 neg. a/alebo HPV 18/45* neg.	Iné HR HPV poz.	2,1 (1,4 – 2,8)	2,0 (1,4 – 2,7)
	Poz. alebo neg.	HR HPV poz.	11,5 (10,3 – 12,4)	10,7 (9,8 – 11,4)
Negatívne**	HPV 16 neg. a/alebo HPV 18/45* neg.	HR HPV neg.	1,1 (0,5 – 2,0)	0,6 (0,2 – 1,4)
Prevalencia (%)			4,2%	4,6%

HR = vysokorizikové; Poz = Pozitívne; Neg = Negatívne

*HPV PCR test len rozlišuje HPV 16 a HPV 18 od ostatných 12 vysokorizikových genotypov, vrátane HPV 45.

**Ženy s negatívnymi výsledkami testu Aptima HPV boli na účely analýzy označené ako negatívne na teste genotypu Aptima HPV 16 18/45.

Tabuľka 19: Relatívne riziko \geq CIN3 pre výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a komerčne dostupného testu HPV PCR

Výsledky testu Aptima		Výsledky testu HPV PCR	
Interpretácia testu	Relatívne riziko \geq CIN3 (95 % CI)	Interpretácia testu	Relatívne riziko \geq CIN3 (95 % CI)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. HR HPV negatívne	12,6 (5,9 – 27,0)	HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. HR HPV negatívne	23,3 (8,4 – 64,3)
HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. iné HR HPV pozitívne	3,0 (1,6 – 5,5)	HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívne vs. iné HR HPV pozitívne	3,1 (1,8 – 5,3)
Iné HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	4,2 (1,8 – 10,1)	Iné HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	7,6 (2,6 – 22,4)
HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	8,3 (4,0 – 17,3)	HR HPV pozitívne vs. HR HPV negatívne	14,4 (5,3 – 39,5)
Prevalencia	4,2%	Prevalencia	4,6%

Klinická výkonnosť testu Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay so vzorkami krčka maternice Odber a transport vzoriek

Vzorky CSCT boli odobraté ženám pri rutinných skríningových alebo následných návštevách a testované testom Aptima HPV. Reziđuálne vzorky CSCT (n = 378) s pozitívnym výsledkom testu Aptima HPV boli testované pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Tigris DTS. Genotyp HPV každej vzorky sa určil použitím testu genotypizácie DNA. Vzorky s nezhodnými výsledkami medzi genotypizačným testom (test DNA a test genotypu Aptima HPV 16 18/45) sa testovali s validovaným PCR sekvenčným testom s reverznou transkriptázou, aby sa vyriešil stav HPV 16, HPV 18 a HPV 45. Bola stanovená klinická zhoda (pozitívna a negatívna) testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na detekciu vysokorizikových HPV 16, 18 a 45. Výsledky sú uvedené v Tabuľka 20.

Tabuľka 20: Klinická zhoda testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Tigris DTS na detekciu vysokorizikového HPV 16, 18 a 45 v CSCT vzorkách

		Referenčná metóda				Spolu
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 neg. HPV 18/45 neg.	
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	125	0	1	0	126
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	0	43	0	1	44
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	0	0	8	1	9
	HPV 16 neg. HPV 18/45 neg.	1	1	0	197	199
	Spolu	126	44	9	199	378

Pos = pozitívne, Neg = negatívne

Pozitívna zhoda: 98,3 % (176/179) (95 % CI: 95,2, 99,4)

Negatívna zhoda: 99,0 % (197/199) (95 % CI: 96,4, 99,7)

Klinická výkonnosť testu Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay so vzorkami krčka maternice Odber a transport vzoriek

Účinnosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 bola hodnotená pomocou vzoriek CSCT odobratých ženám odporúčaným na následnú návštevu kvôli abnormálnemu výsledku Pap. Vzorky boli najprv testované testom Aptima HPV (n = 651). Vzorky s pozitívnym výsledkom testu Aptima HPV (n = 414) sa potom testovali použitím testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 v systéme Tigris DTS aj v systéme Panther.

Klinická zhoda typu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na detekciu vysokorizikových HPV 16, 18 a 45 pre systém Panther bola stanovená na základe výsledkov systému Tigris DTS ako referenčnej metódy. Boli vypočítané pozitívne a negatívne percentuálne zhody a súvisiace 95 % intervaly spoľahlivosti skóre. Výsledky sú uvedené v Tabuľka 21.

Tabuľka 21: Klinická zhoda testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther na detekciu vysokorizikového HPV 16, 18 a 45 v CSCT vzorkách

		Výsledky systému Tigris DTS				Spolu
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	HPV 16 neg. HPV 18/45 neg.	
Výsledky systému Panther	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	194	0	1	3	198
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	0	34	0	0	34
	HPV 16 poz. HPV 18/45 poz.	0	0	7	0	7
	HPV 16 neg. HPV 18/45 neg.	1	1	0	173	175
	Spolu	195	35	8	176	414

Pos = pozitívne, Neg = negatívne

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

Negatívna zhoda: 98,3 % (173/176) (95 % CI: 95,1, 99,4)

Porovnanie výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther pre predcytologické a postcytologické klinické vzorky ThinPrep

Vykonala sa štúdia na posúdenie zhody výsledkov testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 pomocou systému Panther v cervikálnych vzorkách testovaných pred (predcytologickým) alebo po (postcytologickom) cytologickom spracovaní na procesore ThinPrep 5000.

Vzorky boli získané od žien, ktorým boli odobraté vzorky z krčka maternice a ponorené do liekoviek ThinPrep Pap Test ako súčasť štandardného skríningu rakoviny krčka maternice.

Pre každý subjekt boli dve 1 ml alikvotné časti vzorky z krčka maternice uložené v liekovke ThinPrep Pap Test manuálne prenesené do skúmavky na prenos vzorky Aptima (predcytologická vzorka A a vzorka B). Po spracovaní pomocou ThinPrep 5000 bol jeden 1 ml zvyšnej vzorky ThinPrep prenesený do skúmavky na prenos vzorky Aptima (postcytologická vzorka C).

Celkovo 214 vzoriek s pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV bolo vyhodnotených pomocou testu genotypu Aptima HPV 16 18/45. Frekvencia HPV 16 a/alebo HPV 18/45 zistená testom je uvedená v Tabuľka 22 pre celú populáciu, v Tabuľka 23 pre populáciu NILM (≥ 30 rokov) a v Tabuľka 24 pre populáciu ASC-US (≥ 21 rokov). Do analýzy boli zahrnuté len vzorky s pozitívnymi výsledkami testu Aptima HPV pre vzorku A alebo vzorku B a pozitívnymi pre vzorku C.

Tabuľka 22: Celková populácia¹: Frekvencia genotypov HPV 16 a/alebo 18/45 zistených testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 v predcytologických a postcytologických vzorkách

		Predcytologické vzorky A a B			
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	Iné HR HPV ³ poz., HPV 16/18/45 neg.	Neurčené ⁴
Postcytologická vzorka C ²	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	18	0	0	2
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	0	9	2	4
	HPV 16 poz. a HPV 18/45 poz.	0	0	0	1
	Iné HR HPV ³ poz., HPV 16/18/45 neg.	0	0	175	3

HR = vysokorizikové; Neg = negatívne; Pos = pozitívne.

¹ Celková populácia zahŕňa >ASC-US, NILM, ASC-US.

² Všetky vzorky majú kompletný súbor výsledkov pre vzorku na test genotypu Aptima HPV 16 18/45.

³ Genotypy HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a/alebo 68.

⁴ Zahŕňa vzorky, pri ktorých je aspoň jedna predcytologická vzorka (A alebo B) negatívna na HPV 16 a/alebo HPV 18/45.

Tabuľka 23: Populácia NILM ≥ 30 rokov: Frekvencia genotypov HPV 16 a/alebo 18/45 zistených testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 v predcytologických a postcytologických vzorkách

		Predcytologické vzorky A a B			
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	Iné HR HPV ² poz., HPV 16/18/45 neg.	Neurčené ³
Postcytologická vzorka C ¹	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	5	0	0	2
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	0	1	0	1
	Iné HR HPV ² poz., HPV 16/18/45 neg.	0	0	71	2

HR = vysokorizikové; Neg = negatívne; Pos = pozitívne.

¹ Všetky vzorky majú kompletný súbor výsledkov pre vzorku na test genotypu Aptima HPV 16 18/45.

² Genotypy HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a/alebo 68.

³ Zahŕňa vzorky, pri ktorých je aspoň jedna predcytologická vzorka (A alebo B) negatívna na HPV 16 a/alebo HPV 18/45.

Tabuľka 24: Populácia ASC-US ≥ 21 rokov: Frekvencia genotypov HPV 16 a/alebo 18/45 zistených testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 v predcytologických a postcytologických vzorkách

		Predcytologické vzorky A a B			
		HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	Iné HR HPV ² poz., HPV 16/18/45 neg.	Neurčené ³
Postcytologická vzorka C ¹	HPV 16 poz. HPV 18/45 neg.	3	0	0	0
	HPV 16 neg. HPV 18/45 poz.	0	3	1	1
	Iné HR HPV ² poz., HPV 16/18/45 neg.	0	0	48	0

HR = vysokorizikové; Neg = negatívne; Pos = pozitívne.

¹ Všetky vzorky majú kompletný súbor výsledkov pre vzorku na test genotypu Aptima HPV 16 18/45.

² Genotypy HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a/alebo 68.

³ Zahŕňa vzorky, pri ktorých je aspoň jedna predcytologická vzorka (A alebo B) negatívna na HPV 16 a/alebo HPV 18/45.

Analytická citlivosť

Detekčný limit (LoD) pri klinickej medznej hodnote je koncentrácia, ktorá je pozitívna (nad klinickou medznou hodnotou) v 95 % prípadov. LoD testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 sa stanovil testovaním individuálnych alebo skupín negatívnych klinických tekutých cytologických vzoriek ThinPrep obohatených HPV *in vitro* transkriptmi alebo kultivovanými bunkami infikovanými HPV (SiHa, HeLa a MS751; ATCC, Manassas, Virginia) pri rôznych koncentráciách. V prípade *in vitro* transkripčných panelov sa testovalo 60 opakovaní každej úrovne kópie s každou z dvoch šarží reagentov na celkom 120 opakovaní. V prípade panelov bunkovej línie sa testovalo 30 opakovaní každej úrovne kópie s každou z dvoch šarží reagentov na celkom 60 opakovaní. Testovanie sa uskutočňovalo počas ôsmich dní, pričom každý deň sa vykonali minimálne tri cykly a päť opakovaní pre daný genotyp testovaný v každom cykle. 95 % detekčný limit (Tabuľka 25) sa vypočítal z regresnej analýzy výsledkov pozitIVITY Probit pre každý dilučný panel.

Tabuľka 25: Detekčný limit na klinickej medznej hranici testu genotypu Aptima HPV 16 18/45

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

*kópie na reakciu pre *in vitro* transkripty a bunky na reakciu pre bunkové línie

Presnosť testu

Presnosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 bola hodnotená v dvoch štúdiách s použitím rovnakého 24-členného panelu. Na stanovenie reprodukovateľnosti testu sa Štúdia 1 uskutočnila na 3 externých testovacích miestach. Na stanovenie laboratórnej presnosti bola Štúdia 2 vykonaná interne. Panel zahŕňal 17 pozitívnych členov HPV 16 a/alebo 18/45 s koncentraciami pri alebo nad hranicou detekcie testu (očakávaná pozitivita: $\geq 95\%$), 3 HPV 16 a/alebo 18/45 pozitívnych členov s koncentraciami pod hranicou detekcie testu (očakávaná pozitivita: $> 0\%$ až $< 25\%$) a 4 HPV-negatívne členy. HPV 16 a/alebo 18/45-pozitívne členy panelu sa pripravili obohatením *in vitro* transkriptových alebo HPV-infikovaných kultivovaných buniek (SiHa, HeLa a MS751; ATCC, Manassas, Virginia) do spojených reziduálnych tekutých cytologických vzoriek ThinPrep alebo riedenia HPV 16, 18 a/alebo 45 klinických vzoriek do spojených reziduálnych tekutých cytologických vzoriek ThinPrep zriedených s STM. HPV-negatívne členy panelu sa pripravili zo spojených tekutých cytologických vzoriek ThinPrep alebo roztoku PreservCyt zriedených s STM.

V Štúdiu 1, 2 operátori v každej z troch testovacích lokalít (1 prístroj na miesto) vykonali 2 pracovné zoznamy testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 za deň počas 3 dní. Testovanie sa uskutočnilo použitím 2 reagenčných šarží. Každý pracovný zoznam obsahoval 3 replikácie každý člen panelu reprodukovateľnosti. Stoosem (108) jednotlivých skúmaviek so vzorkami sa testovalo pre každého člena panelu (3 miesta x 1 prístroj x 2 operátori x 2 dávky x 3 dni x 3 opakovania). V štúdiu 2 sa testovanie uskutočňovalo interne počas 13 dní s celkovo 162 reakciami testovanými pre každý člen panelu (1 miesto x 3 nástroje x 3 operátori x 3 dávky x 2 pracovné zoznamy x 3 opakovania).

Členy panelu sú opísané v Tabuľka 26a a Tabuľka 26b, spolu so zhrnutím zhody s očakávanými výsledkami pre HPV 16 a HPV 18/45. Tabuľka 27 uvádza hodnoty S/CO analytov HPV 16 a HPV 18/45 na 2,5., 50. a 97,5. percentile rozdelenia S/CO. Variabilita S/CO analytu HPV 16 je uvedená v Tabuľka 28 pre štúdiu 1 a v Tabuľka 29 pre štúdiu 2 pre členov panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom pre HPV 16. Variabilita S/CO analytu HPV 18/45 je uvedená v Tabuľka 30 pre štúdiu 1 a v Tabuľka 31 pre štúdiu 2 pre členov panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom pre HPV 18/45.

Tabuľka 26a: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1 a 2: Popis panelov a percentuálna zhoda s očakávanými výsledkami HPV 16

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	HPV 16 Očakávaný výsledok	Percentuálna zhoda (95 % CI)	
		Štúdia 1 (3 testovacie miesta)	Štúdia 2 (1 testovacie miesto)
HPV 16 IVT (240 kópií) Vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kópií) Vysoká pozitivita	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kópií) Vysoká pozitivita	Negatívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa bunky (4 bunky) – vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) – nízka pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa bunky (0,4 bunky) – nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) – vysoká pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa bunky (0,4 bunky) Nízka pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa bunky (0,7 bunky) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 bunky (0,2 bunky) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)

Tabuľka 26a: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1 a 2: Popis panelov a percentuálna zhoda s očakávanými výsledkami HPV 16 (pokračovanie)

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	HPV 16 Očakávaný výsledok	Percentuálna zhoda (95 % CI)	
		Štúdia 1 (3 testovacie miesta)	Štúdia 2 (1 testovacie miesto)
HPV 16 IVT (24 kópií) Nízka pozitivita	Pozitívne	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kópií) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kópií) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	Pozitívne	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa bunky (0,001 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa bunky (0,001 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 bunky (0,006 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívna klinická vzorka 1	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívna klinická vzorka 2	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívny PreservCyt 1	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívny PreservCyt 2	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Interval spoľahlivosti skóre

Poznámka: Percentuálna dohoda mohla byť ovplyvnená zmenami v pestovaní, riedení a/alebo rozdelení.

Tabuľka 26b: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1 a 2: Popis panelov a percentuálna zhoda s očakávanými výsledkami HPV 18/45

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	Percentuálna zhoda (95 % CI)		
	HPV 18/45 Očakávané výsledky	Štúdia 1 (3 testovacie miesta)	Štúdia 2 (1 testovacie miesto)
HPV 16 IVT (240 kópií) Vysoká pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kópií) Vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kópií) Vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa bunky (4 bunky) vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) nízka pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Tabuľka 26b: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1 a 2: Popis panelov a percentuálna zhoda s očakávanými výsledkami HPV 18/45 (pokračovanie)

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	Percentuálna zhoda (95 % CI)		
	HPV 18/45 Očakávané výsledky	Štúdia 1 (3 testovacie miesta)	Štúdia 2 (1 testovacie miesto)
SiHa bunky (0,4 bunky) – nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) – vysoká pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa bunky (0,4 bunky) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa bunky (0,7 bunky) Nízka pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 bunky (0,2 bunky) Nízka pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kópií) Nízka pozitivita	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kópií) Nízka pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kópií) Nízka pozitivita	Pozitívne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	Pozitívne	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	Pozitívne	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa bunky (0,001 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa bunky (0,001 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 bunky (0,006 bunky) Vysoká negativita	Negatívne	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negatívna klinická vzorka 1	Negatívne	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívna klinická vzorka 2	Negatívne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívny PreservCyt 1	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatívny PreservCyt 2	Negatívne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Interval spoľahlivosti skóre

Poznámka: Percentuálna dohoda mohla byť ovplyvnená zmenami v pestovaní, riedení a/alebo rozdelení.

Tabuľka 27: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1 a 2: Percentilové rozdelenie hodnôt S/CO analytu HPV 16 a HPV 18/45

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	HPV 16 Percentil analytu S/CO						HPV 18/45 Percentil analytu S/CO					
	Štúdia 1 (3 testovacie miesta)			Štúdia 2 (1 testovacie miesto)			Štúdia 1 (3 testovacie miesta)			Štúdia 2 (1 testovacie miesto)		
	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th
HPV 16 IVT (240 kópii) Vysoká pozitivita	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 kópii) Vysoká pozitivita	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 kópii) Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	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 bunky (4 bunky) – vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) – nízka pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) – nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) – vysoká pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) Nízka pozitivita	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 bunky (0,7 bunky) Nízka pozitivita	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 bunky (0,2 bunky) Nízka pozitivita	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 kópii) Nízka pozitivita	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 kópii) Nízka pozitivita	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 kópii) Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 bunky (0,001 bunky) Vysoká negatívita	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 bunky (0,001 bunky) Vysoká negatívita	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 bunky (0,006 bunky) Vysoká negatívita	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-negatívna klinická vzorka 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-negatívna klinická vzorka 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-negatívny 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-negatívny 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

Tabuľka 28: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1: Variabilita signálu analytu HPV 16 pre členy panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom HPV 16

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	N	Prie- mer S/CO	Medzi miestami		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi pracovnými zoznamami		V rámci pracovných zoznamov		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kópií) Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 vysoká pozitivita	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 bunky (4 bunky) vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) nízka pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) vysoká pozitivita	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,0 1	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa bunky (0,4 bunky) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 % variačný koeficient; SD = štandardná odchýlka

*Dve vzorky mali neplatné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a neboli zahrnuté do analýz.

Poznámka: Variabilita niektorých faktorov môže byť číselne negatívna. Môže sa to stať, ak je variabilita spôsobená týmito faktormi veľmi malá. V týchto prípadoch sú SD a CV zobrazené ako nula.

Tabuľka 29: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 2: Variabilita signálu analytu HPV 16 pre členy panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom HPV 16

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	N	Prie- mer S/CO	Medzi nástrojmi		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi pracovnými zoznamami		V rámci pracovných zoznamov		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kópií) Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	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 bunky (4 bunky) vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) nízka pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) vysoká pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 % variačný koeficient; SD = štandardná odchýlka

Poznámka: Variabilita niektorých faktorov môže byť číselne negatívna. Môže sa to stať, ak je variabilita spôsobená týmito faktormi veľmi malá. V týchto prípadoch sú SD a CV zobrazené ako nula.

Tabuľka 30: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 1: Variabilita signálu analyty HPV 18/45 pre členy panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom HPV 18/45

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	N	Prie- mer S/CO	Medzi miestami		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi pracovnými zoznamami		V rámci pracovných zoznamov		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kópií) Vysoká pozitivita	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 kópií) Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	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 bunky (4 bunky) vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) nízka pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) vysoká pozitivita	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 bunky (0,7 bunky) Nízka pozitivita	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 bunky (0,2 bunky) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 % variačný koeficient; SD = štandardná odchýlka

*Dve vzorky mali neplatné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a neboli zahrnuté do analýz.

Poznámka: Variabilita niektorých faktorov môže byť číselne negatívna. Môže sa to stať, ak je variabilita spôsobená týmito faktormi veľmi malá. V týchto prípadoch sú SD a CV zobrazené ako nula.

Tabuľka 31: Štúdia presnosti testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 2: Variabilita signálu analytu HPV 18/45 pre členy panelu s očakávaným pozitívnym výsledkom HPV 18/45

Opis panelu (kópie alebo bunky/reakcie)	N	Prie- mer S/CO	Medzi nástrojmi		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi pracovnými zoznamami		V rámci pracovných zoznamov		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kópií) Vysoká pozitivita	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 kópií) Vysoká pozitivita	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 klinická vzorka 1 Vysoká pozitivita	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 bunky (4 bunky) vysoká pozitivita a HeLa bunky (0,7 buniek) nízka pozitivita	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 bunky (0,4 bunky) nízka pozitivita a HeLa bunky (7 buniek) vysoká pozitivita	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 bunky (0,7 bunky) Nízka pozitivita	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 bunky (0,2 bunky) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 kópií) Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 2 Nízka pozitivita	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 klinická vzorka 3 Nízka pozitivita	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 % variačný koeficient; SD = štandardná odchýlka

*Dve vzorky mali neplatné výsledky testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 a neboli zahrnuté do analýz.

Poznámka: Variabilita niektorých faktorov môže byť číselne negatívna. Môže sa to stať, ak je variabilita spôsobená týmito faktormi veľmi malá. V týchto prípadoch sú SD a CV zobrazené ako nula.

Križová reaktivita

Poznámka: Testovanie s potenciálne skrížene reaktívnymi organizmami pre test genotypu Aptima HPV 16 18/45 sa uskutočnilo pomocou systému Tigris DTS. Test genotypu HPV 16 18/45 Aptima bol prvýkrát uvedený na trh v systéme Tigris DTS v roku 2012. V roku 2013 boli indikácie rozšírené na používanie testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther. Systém Panther je alternatívna, menšia prístrojová platforma k systému Tigris DTS. Oba systémy sú určené na plnú automatizáciu testovania diagnostických testov amplifikovaných nukleových kyselín. Vybrané testovanie výkonnosti analýzy dokončené na systéme Tigris DTS bolo využité na podporu výkonnosti analýzy na systéme Panther.

Analytická špecifická testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 bola hodnotená pomocou skupín reziduálnych tekutých cytologických vzoriek ThinPrep zriedených 1:2,9 do STM (porovnateľné so vzorkou prenesenou do skúmavky na prenos vzorky Aptima) a obohatených kultivovanými baktériami, kvasinkami alebo hubami; kultivovaného vírusu; alebo necielených HPV *in vitro* transkriptov. Organizmy a testované koncentrácie, pre ktoré nebola pozorovaná križová reaktivita, sú identifikované v Tabuľka 32. Kritériá štúdie na hodnotenie účinku prítomnosti mikroorganizmu na špecifickosť testu boli založené na pozitívite.

Tabuľka 32: Panel analytickej špecifickosti: organizmy a koncentrácia bez križovej reaktivity

Organizmus	Test Koncentrácia bez križovej reaktivity	Organizmus	Test Koncentrácia bez križovej reaktivity
Baktérie			
<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 kópii/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		
Necielené vysokorizikové HPV genotypy*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 56	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 33	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 58	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 35	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 59	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 39	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 66	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 51	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 68	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 52	2,5x10 ⁶ kópii/ml		

Tabuľka 32: Panel analytickej špecifickosti: organizmy a koncentrácia bez krížovej reaktivity (pokračovanie)

Organizmus	Test Koncentrácia bez krížovej reaktivity	Organizmus	Test Koncentrácia bez krížovej reaktivity
Kvasinky/prvoky			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 ⁵ bunky/ml
Vírusy			
Adenovírus	5,25 × 10 ⁷ PFU/ml	HIV-1	2,5x10 ⁶ kópii/ml
Cytomegalovírus	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Herpes simplex vírus 1	3,39 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Vírus Epsteina a Barrovej	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /ml	Herpes simplex vírus 2	2,29 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Necielené iné HPV genotypy*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 53	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 11	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 67	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 26	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 69	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 30	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 70	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 34	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 73	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 42	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 82	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 43	2,5x10 ⁶ kópii/ml	HPV 85	2,5x10 ⁶ kópii/ml
HPV 44	2,5x10 ⁶ kópii/ml		

CFU = jednotky tvoriace kolónie, PFU = jednotky vytvárajúce plaky, TD₅₀ = transformačná dávka 50, TCID₅₀ = tkanivová kultúra infekčná dávka 50

**in vitro* testovaný transkript.

**Hoci nebola pozorovaná žiadna krížová reaktivita pre trichomonas vaginalis, bola pozorovaná interferencia (pozri nižšie).

Analytická citlivosť testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 v prítomnosti mikroorganizmov bola hodnotená na rovnakom paneli, ktorý bol opísaný v Tabuľka 32, ktorý bol tiež obohatený nízkou koncentráciou HPV infikovaných SiHa buniek (1,6 bunky na reakciu) a HPV infikovaných HeLa bunike (0,3 bunky/reakcia). Kritériá štúdie na hodnotenie účinku prítomnosti mikroorganizmu na citlivosť testu boli založené na pozitívite. Prítomnosť mikroorganizmov neinterferovala s testom genotypu Aptima HPV 16 18/45 s výnimkou trichomonas vaginalis (TV). Interferencia bola pozorovaná pri TV, ak bola prítomná v koncentráciách vyšších ako 3 x 10⁴ buniek/ml.

Interferencia

Poznámka: Testovanie s potenciálne interferujúcimi substanciami pre test genotypu Aptima HPV 16 18/45 sa uskutočnilo pomocou systému Tigris DTS. Test genotypu HPV 16 18/45 Aptima bol prvýkrát uvedený na trh v systéme Tigris DTS v roku 2012. V roku 2013 boli indikácie rozšírené na používanie testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 na systéme Panther. Systém Panther je alternatívna, menšia prístrojová platforma k systému Tigris DTS. Oba systémy sú určené na plnú automatizáciu testovania diagnostických testov amplifikovaných nukleových kyselín. Vybrané testovanie výkonnosti analýzy dokončené na systéme Tigris DTS bolo využité na podporu výkonnosti analýzy na systéme Panther.

Látky opísané v Tabuľka 33 boli jednotlivo obohatené do spojených ThinPrep tekutých cytologických vzoriek zriedených 1:2,9 v STM pri koncentráciách špecifikovaných v tabuľke. Všetky látky boli testované v rámci testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 v prítomnosti a neprítomnosti kultivovaných buniek infikovaných HPV (SiHa, 1,6 bunky/reakcia a HeLa, 0,3 bunky/reakcia). Interferencia bola pozorovaná s nasledujúcimi, ak sú prítomné v koncentráciách vyšších ako sú uvedené: vaginálne lubrikanty (obsahujúce polyquaternium 15) v množstve 1 % hmot./obj., antifungálny krém (obsahujúci tiokonazol) v množstve 0,03 % hmotn./obj., 0,3 % hmotn./obj., Intravaginálne hormóny (obsahujúce progesterón) pri 1 % hmotn./obj.

Tabuľka 33: Látky testované na možnú interferenciu s Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Kategória produktu	Produktová značka alebo typ	Najvyššia testovaná koncentrácia, ktorá neinterferovala s testom*
Vaginálny lubrikant	KY tekutina pre prirodzený pocit	10 % v/v
	up & up (Cieľová značka) osobná lubrikačná tekutina	
	Astroglide**	1 % hmot./obj.
Spermicíd/antikoncepčné želé	Vaginálna antikoncepčná pena (VCF)	10% hmot./obj.
	Options Conceptrol vaginálny antikoncepčný gél	
Antifungálny krém	up & up (Cieľová značka) miconazole 3	10% hmot./obj.
	Monistat 3 kombinované balenie	
	up & up (Cieľová značka) Tioconazole 1	0,03% hmot./obj.
Preplach	Preplach Summer's Eve	10 % v/v
	up & up (Cieľová značka) preplach pre ženy	
Sprej pre ženy	Dezodorant pre ženy Summer's Eve	10% hmot./obj.
	Dezodorant pre ženy FDS	
Hlien	Bravčový mucín	0,3% hmot./obj.
Intravaginálne hormóny	Vaginálny krém Estrace (estrogén)	10% hmot./obj.
	Krém Crinone (progesterón)	1 % hmot./obj.
Plná krv***	plná krv	5% v/v
Leukocyty	leukocyty	1x10 ⁷ bunky/ml
Roztok na premývanie s ľadovou kyselinou octovou [^]	Ľadová kyselina octová + roztok Cytolyt	2,6% v/v

*koncentrácia v skúšobnej vzorke; tekutá cytologická vzorka ThinPrep zriedená v pomere 1 : 2,9 do STM (porovnateľná so vzorkou prenesenou do skúmavky na prenos preparátov Aptima).

**Osobný lubrikant, ktorý obsahuje Polyquaternium 15.

***plná krv interferovala s testom, keď bola prítomná v testovacej koncentrácii 10 % v/v

[^]umývací roztok ľadovej kyseliny octovej pripravený zmiešaním 1 dielu ľadovej kyseliny octovej a 9 dielov roztoku Cytolyt, ako je uvedené v príručke operátora systémov ThinPrep.

Literatúra

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, a 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, a 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, a 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 a 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 a 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 a 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. Sprístupnený 22. marca 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson a 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. a 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, a 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 a M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Kontaktné údaje a história revízií



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



Adresa austrálskeho zadávateľa:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Emailovú adresu a telefónne číslo oddelenia technickej podpory a zákazníckych služieb danej krajiny nájdete na adrese www.hologic.com/support.

Tento produkt je určený na použitie len v oblasti humánnej diagnostiky *in vitro*.

Závažné udalosti, ktoré sa vyskytnú v súvislosti s pomôckou v Európskej únii, je potrebné nahlásiť výrobcovi a príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom je používateľ a/alebo pacient usadený.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep a Tigris sú ochranné známky a/alebo registrované ochranné známky spoločnosti Hologic, Inc. a/alebo jej pobočiek v USA a/alebo v iných krajinách.

SUREPATH a PREPSTAIN sú ochranné známky spoločnosti TriPath Imaging, Inc.

Akokoľvek ďalšie ochranné známky, ktoré môžu byť vyobrazené na tomto príbalovom letáku, sú majetkom príslušných vlastníkov.

Výrobok je chránený jedným alebo viacerými patentmi Spojených štátov, ktoré sú uvedené na webovej stránke www.hologic.com/patents.

© 2007 – 2022 Hologic, Inc. Všetky práva vyhradené.
AW-22203-3201 Rev. 001
2022-09

História revízií	Dátum	Popis
AW-22203 Rev. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> Vytvorené testy Aptima HPV-GT IFU AW-22203 Rev. 001 na základe AW-11504 Rev. 010 pre súlad s nariadením IVDR. Aktualizované informácie o nebezpečnosti v rámci EÚ Aktualizované časti Všeobecné informácie o zamýšľanom použití, Upozornenia a opatrenia, Požiadavky na skladovanie a manipuláciu s reagentom, Postup kontroly kvality, Odber a skladovanie vzoriek, Poskytnuté reagenty a materiály, Potrebné materiály dostupné samostatne a Výkon testovania systému Panther. Aktualizovaná Tabuľka 18 a Tabuľka 19 testu genotypu Aptima HPV 16 18/45 Klinická výkonnosť s tekutými cytologickými vzorkami SurePath. Aktualizované kontaktné údaje vrátane: splnomocneného zástupcu pre ES, značky CE, údajov o austrálskom zástupcovi a o technickej podpore.