

# Aptima™ HPV -määritys (Panther™ -järjestelmä)

Käyttöohjeet  
*In vitro* -diagnostiikkaan  
Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista

<b>Yleistietoja</b> .....	<b>2</b>
Käyttötarkoitus .....	2
Testin yhteenveto ja kuvaus .....	2
Toimenpiteen periaatteet .....	3
Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä .....	4
Varoitukset ja varotoimet .....	4
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset .....	6
Potilasnäytteen kerääminen ja säilytys .....	7
<b>Panther System -järjestelmä</b> .....	<b>9</b>
Toimitetut reagenssit ja materiaalit .....	9
Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen .....	10
Valinnaiset materiaalit .....	11
Panther System -järjestelmän testausmenetelmä .....	11
Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia .....	13
<b>Laadunvalvontamenetelmät</b> .....	<b>14</b>
<b>Testin tulkinta</b> .....	<b>15</b>
<b>Rajoitukset</b> .....	<b>16</b>
<b>Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys</b> .....	<b>18</b>
<b>ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn kliininen suorituskyky</b> .....	<b>21</b>
<b>Viiteluettelo</b> .....	<b>48</b>
<b>Yhteystiedot ja versiohistoria</b> .....	<b>50</b>

## Yleistietoja

### Käyttötarkoitus

Aptima HPV assay (Aptima-HPV-määritys) on kohdemonistus-nukleinihappokoetintesti ja tarkoitettu E6/E7-viruksen lähetti-RNA:n (mRNA) kvalitatiiviseen tunnistamiseen *in vitro* 14 korkean riskin ihmisen papilloomaviruksen tyypistä (HPV) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Aptima HPV assay ei erota 14 korkean riskin tyyppiä toisistaan.

- Aptima HPV assay on tarkoitettu potilaiden ASC-US (epätyypilliset okasolut joiden merkittävyttä ei ole määritelty) papa-kokeiden seulontaan kolposkopiaan ohjaamisen tarpeen määrittämiseksi. Tämän kokeen tarkoituksena ei ole estää naisia menemästä kolposkopiaan.
- Aptima HPV assay -määritystä voidaan käyttää yhdessä kohdunkaulan sytologian kanssa lisäseulontaan (yhteistestaus) korkean riskin HPV-tyyppien olemassaolon määrittämiseksi. Tätä tietoa yhdessä lääkärin suorittaman sytologiahistorian tutkimuksen, muiden riskitekijöiden ja ammatillisten ohjeiden kanssa voidaan käyttää potilaan hoitoonohjauksen apuna.
- Aptima HPV assay -määritystä voidaan käyttää alustavan vaiheen pääseulontatestinä, kohdunkaulan sytologian kanssa tai ilman, niiden naisten tunnistamiseen joilla on kohonnut riski sairastua kohdunkaulan syöpään tai pitkälle edenneen taudin toteamiseen. Tätä tietoa yhdessä lääkärin suorittaman sytologiahistorian tutkimuksen, muiden riskitekijöiden ja ammatillisten ohjeiden kanssa voidaan käyttää potilaan hoitoonohjauksen apuna.

Aptima HPV -määritystä voidaan käyttää seuraavien näytetyyppien testaukseen Panther-järjestelmällä: kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty PreservCyt™-liuosta sisältäviin ThinPrep™-papakoeputloihin ja jotka on kerätty ennen papakokeen käsittelyä tai sen jälkeen, kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty Aptiman kohdunkaulan näytteiden näytteenotto- ja siirtopakkauksella, tai kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty SurePath-säilöntänesteeseen.

### Testin yhteenveto ja kuvaus

Kohdunkaulan syöpä on yksi yleisimmistä naisten syövästä maailmassa. HPV on syynä yli 99 %:iin kaikista kohdunkaulan syöpätapauksista.<sup>1,2,3</sup> HPV on yleinen sukupuoliteitse välittyvä DNA-virus ja se koostuu yli 100 genotyypistä.<sup>1</sup>

HPV:n virusperimä on kaksijuosteinen pyöreä DNA ja pituudeltaan noin 7900 emäsparia. Perimällä on kahdeksan päällekkäistä avointa lukukehystä. Aikaisia (E) geenejä on kuusi, myöhäisiä (L) geenejä kaksi ja yksi kääntämätön pitkä kontrollialue. L1- ja L2-geenit koodaavat suuret ja pienet kapsidiproteiinit. Aikaiset geenit säätelevät HPV-viruksen replikointia. E6- ja E7-geenit korkean riskin HPV-genotyypeistä tunnetaan nimellä onkogeeneit. E6-/E7-geenien polysistronisesta mRNA:sta tulleet proteiinit muuttavat solun p53- ja retinoblastoomaproteiinin toimintoja, mikä johtaa solukierron tarkistus pisteiden häiriintymiseen ja solun perimän instabiliteettiin.<sup>6,5</sup>

Neljätoista HPV-genotyyppiä pidetään patogeenisena tai korkeariskisenä kohdunkaulan taudille.<sup>5</sup> Useat tutkimukset ovat yhdistäneet genotyypit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 sairauden etenemiseen.<sup>2,6,7</sup> Naisilla, joilla on pitkäaikainen infektio jonkin näistä tyypeistä kanssa, on suurentunut dysplasian ja kohdunkaulansyövän riski.<sup>5,8</sup>

HPV-infektiot ovat erittäin yleisiä ja useimmat naiset selviytyvät HPV-infektioista 6–12 kuukauden sisällä.<sup>4,2</sup> HPV-nukleinihapon esiintyminen ei tarkoita sitä, että myös kohdunkaulan dysplasiaa tai kohdunkaulan syöpää esiintyy. Tehokas tapa kohdunkaulan taudin tunnistamiseen on kuitenkin keskittyminen niihin HPV-geenin onkogeeneisiin elementteihin, jotka edistävät jatkuvaa virusinfektiota ja solumuutoksia.<sup>3</sup>

## Aptima HPV assay -määrityksen kliininen tehokkuus kohdunkaulan syövän alustavassa seulonnassa

Itsenäiset tutkijat ovat tutkineet useissa tutkimuksissa Aptima HPV -määrityksen kliinistä tehoa, kun sitä käytetään ensisijaisessa seulontamodaliteetissa. Vähintään 25 vertaisarvioitua julkaisua<sup>11-35</sup> 15 eri kliinisestä tutkimuksesta ilmoitti Aptima HPV:n tehon ensisijaisessa seulonnassa yhdessätoista maassa (Kiina, Kanada, Ranska, Meksiko, Englanti, Tanska, Alankomaat, Yhdysvallat, Saksa, Ruotsi ja Thaimaa) tutkimuksiin osallistuneiden naisten osalta. Näiden tutkimusten tiedot osoittavat, että Aptima HPV:llä on samanlainen kliininen teho kuin muilla kliinisesti validoiduilla HPV-testeillä, kun niitä käytetään kohdunkaulan syövän esiasteen ja syövän ensisijaiseen seulontaan.

## Toimenpiteen periaatteet

Aptima HPV assayhyn kuuluu kolme päävaihetta, jotka tapahtuvat yhdessä putkessa: kohteen sieppaus, kohteen monistus transkriptiovälitteisellä monistuksella (Transcription-Mediated Amplification, TMA),<sup>42</sup> ja monistustuotteiden (amplikon) tunnistus hybridisaatio-suojelumäärityksellä (Hybridization Protection Assay, HPA).<sup>43</sup> Määrityksessä on sisäinen kontrolli (Internal Control, IC), joka monitoroi nukleiinihapon sieppausta, monistusta ja tunnistusta sekä käyttäjän tai instrumentin virhettä.

Potilasnäytteet kerätään tai siirretään putkeen, jossa on näytteensiirtoainetta (Specimen Transport Media, STM), joka hajottaa solut, vapauttaa mRNA:n ja suojaa sitä rappeutumiselta säilytyksen aikana. Kun Aptima HPV assay tehdään, kohde-mRNA eristetään potilasnäytteestä sieppausoligomeereillä, jotka on linkitetty magneettisiin mikrohiukkasiin. Sieppausoligomeerit sisältävät sekvenssejä, jotka täydentävät tiettyjä HPV mRNA:n kohdemolekyylien alueita, sekä deoksiadenosiinitähteitä sisältävän ketjun. Hybridisaatiovaiheen aikana sieppausoligomeerien sekvenssispesifiset alueet sitoutuvat HPV mRNA:n kohdemolekyyliin erityisalueisiin. Sieppausoligomeeri:kohde-kompleksi siepataan sitten liuoksesta alentamalla reaktion lämpötila huoneenlämpötilan tasolle. Tämä lämpötilan alentaminen mahdollistaa hybridisaation sieppausoligomeerin deoksiadenosiinialueen ja magneettisiin partikkeleihin kovalentisti kiinnittyneiden polydeoksitymidinimolekyylien välillä. Mikropartikkelit, mukaan lukien niihin sitoutuneet siepatut HPV mRNA:n kohdemolekyyliin, vedetään reaktioputken sivuun magneettien avulla, ja supernatantti aspiroidaan. Partikkelit pestään jäljellä olevan potilasnäytteen matriisin poistamiseksi, joka saattaa sisältää monistuksen estäjiä.

Kun kohteen sieppaus on suoritettu, HPV mRNA monistetaan TMA:lla, transkriptiopohjaisella nukleiinihapon monistusmenetelmällä, joka käyttää kahta entsyymiä, Moloney Murine -leukemiaviruksen (MMLV) käänteistranskriptaasia ja T7 RNA -polymeraasia. Käänteistranskriptaasia käytetään tuottamaan DNA-kopio kohteen mRNA-sekvenssistä, joka sisältää T7 RNA -polymeraasin promoottorisekvenssin. T7 RNA -polymeraasi tuottaa useita kopioita RNA-amplikonista DNA:n koptemplaatasta.

Amplikonin havaitseminen tapahtuu HPA:n avulla käyttäen yksiketjuisia nukleiinihappokoettimia, joissa on amplikonia täydentäviä kemiluminesenssileimoja. Leimatut nukleiinihappokoettimet hybridisoituvat erityisesti amplikoniin. Valintareagenssi erottaa hybridisoidut ja hybridisoitumattomat koettimet toisistaan inaktiivomalla hybridisoitumattomien koettimien leiman. Tunnistusvaiheen aikana leimatuista RNA:DNA-hybrideistä lähtevä valo mitataan fotonisignaaleina, joita kutsutaan nimellä suhteelliset valoyksiköt (Relative Light Units, RLU) luminometrissä. Lopulliset määritystulokset tulkitaan analyysin signaalin ja raja-arvon suhteen (Signal-to-Cutoff, S/CO) perusteella.

Sisäinen kontrolli (internal control, IC) lisätään jokaiseen reaktioon kohteen poimintareagenssin avulla. Sisäinen kontrolli (internal control, IC) monitoroi määrityksen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Sisäisen kontrollin (internal control, IC) signaali kussakin reaktiossa erotetaan HPV-signaalista eri leimoilla varustettujen koettimien valonsäteilyn

kinetiikkaerojen perusteella.<sup>44</sup> Sisäinen kontrollispesifinen amplikon tunnistetaan koettimella, jossa on nopea valonsäteily (flasher). HPV-spesifinen amplikon tunnistetaan koettimilla, joiden valonsäteilyn kinetiikka on suhteellisesti hitaampi (glower). Dual Kinetic Assay (DKA) on menetelmä, jota käytetään erottamaan signaalit flasher- ja glower-leimojen välillä.<sup>44</sup>

## Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä (SSP) on saatavissa eurooppalaisesta lääkinnällisten laitteiden tietokannasta (Eudamed), jossa se on yhdistetty laitetunnisteisiin (UDI-DI-perustunniste). Voit etsiä SSP:n Aptima HPV:lle yksilöllisen peruslaitetunnisteen (Basic Unique Device Identifier, BUDI) perusteella, joka on: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

## Varoitukset ja varotoimet

- A. *In vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- B. Ammattikäyttöön.
- C. Nimenomaiset varoitukset ja varotoimet kuvataan *Panther- / Panther Fusion -järjestelmien käyttöoppaissa*.

## Laboratorioon liittyvää

- D. Käytä ainoastaan toimitettuja tai määriteltyjä kertakäyttöisiä laboratoriovälineitä.
- E. Käytä tavanomaisia laboratoriovarotoimia. Määrätyillä työalueilla ei saa syödä, juoda tai polttaa savukkeita. Käytä kertakäyttöisiä talkittomia käsineitä, silmäsuojusta ja laboratoriotakkeja käsitellessäsi potilasnäytteitä ja tarvikesarjan reagensseja. Pese kädet perusteellisesti potilasnäytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn jälkeen.
- F. **Varoitus: Ärsyttävä ja syövyttävä:** Vältä Auto Detect 2:n joutumista kosketuksiin ihon, silmien ja limakalvojen kanssa. Jos tämä neste joutuu kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, pese kyseinen kohta vedellä. Jos näitä nesteitä läikkyy, laimenna roiskeet vedellä ennen niiden pyyhkimistä.
- G. Työskentelypinnat, pipetit ja muut laitteet on desinfioitava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Lisätietoja on *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä* -kohdassa.

## Potilasnäytteisiin liittyvää


- H. Potilasnäytteen integriteetti varmistetaan ylläpitämällä oikeita lämpötilaolosuhteita potilasnäytteen kuljetuksen ja säilytyksen aikana. Potilasnäytteen stabiliteettia ei ole arvioitu kuljetus- ja säilytysolosuhteissa muutoin kuin mitä suositellaan.
- I. Näytteenotto-/siirtotarvikesarjoihin ja putkiin merkityt viimeiset käyttöpäivät koskevat näytteenotto-/siirtopaikkaa eivätkä testauslaitosta. Potilasnäytteet, jotka on otettu/siirretty milloin tahansa ennen viimeistä käyttöpäivää ovat valideja testausta varten edellyttäen, että ne on kuljetettu ja säilytetty tuoteselosteen mukaisesti siinäkin tapauksessa, että nämä viimeiset käyttöpäivät ovat umpeutuneet.
- J. Potilasnäytteet saattavat olla tartuntavaarallisia. Käytä yleisiä varotoimia tätä määrittystä suoritettaessa. Laboratorion johtajan on luotava oikeat käsittely- ja hävitysmenetelmät. Tämän toimenpiteen saa suorittaa ainoastaan riittävän tartuntavaarallisten materiaalien käsittelykoulutuksen omaava henkilökunta.

- K. Vältä ristikontaminaatiota potilasnäytteen käsittelyvaiheiden aikana. Varmista, että näytesäiliöt eivät kosketa toisiaan, ja hävitä käytetyt materiaalit ojentamatta niitä toiselle avoimissa säiliöissä. Vaihda käsineet, jos ne joutuvat kosketuksiin potilasnäytteen kanssa.
- L. Jos putken korkki lävistetään, siitä voi tietyissä olosuhteissa päästä ulos nestettä. Lisätietoja on *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä* -kohdassa.
- M. ThinPrep-nestesytologia- ja Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT) -potilasnäytteet on hylättävä, jos keräyslaite on jätetty näyteputkeen.
- N. SurePath-nestesytologianäytteet on hylättävä, jos keräyslaitetta ei ole ampullissa.

### Määrittämiseen liittyvää

- O. Säilytä reagenssit määritellyissä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen reagenssien käyttö saattaa vaikuttaa määrittämisen suoritukseen.
- P. Vältä reagenssien mikrobi- ja ribonukleasikontaminaatiota.
- Q. Tarvikesarjaa ei saa käyttää sen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- R. Eri eränumeroilla varustettujen tarvikesarjojen määrittämisreagensseja tai kalibraattoreita ei saa vaihtaa, sekoittaa tai yhdistää keskenään.
- S. Aptima-määrittämisnesteen ja Aptima Auto Detect -reagenssit eivät ole osa pääerää. Mitä tahansa erää voi käyttää.
- T. Määrittämisreagenssit on sekoitettava perusteellisesti, jotta saadaan tarkat määrittämistulokset.
- U. Hydrofobikorkeilla varustettuja kärkiä on käytettävä.
- V. Jotkin tämän tarvikesarjan reagenssit on merkitty vaara- ja turvallisuussymboleihin.

**Huomautus:** Vaarailmoitustiedot vastaavat EU:n käyttöturvallisuustiedotteiden (SDS) luokituksia. Katso omaa aluettasi koskevia vaarailmoitustietoja käyttöturvallisuustiedotekirjaston aluekohtaisesta tiedotteesta osoitteessa [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Lisätietoja symboleista on symbolien selitteessä osoitteessa <https://www.hologic.com/package-inserts>.

EU:n vaaratiedot	
	<p><b>Valintareagenssi</b> <b>BOORIHAPPO 1–5 %</b></p> <p><b>VAROITUS</b> H315 – Ärsyttää ihoa H319 – Ärsyttää voimakkaasti silmiä</p>
–	<p><b>Kohteen sieppausreagenssi</b> <b>HEPES 5–10 %</b> <b>EDTA 1–5 %</b> <b>Litiumhydroksidimonohydraatti 1–5 %</b></p> <p>–</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>

-	-	<b>Monistusreagenssi</b> <b>HEPES 25–30 %</b>  H412 – Haitallista vesieliölle, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta
-	-	<b>Entsyymireagenssi</b> <b>HEPES 1–5 %</b>  H412: Haitallista vesieliölle, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta.
-	-	<b>Koetinreagenssi</b> <b>LAURYYLISULFAATIN LITIUMSUOLA 35–40 %</b> <b>MERIPHIKKAHAPPO 10–15 %</b> <b>LITIUMHYDROKSIDIMONOHYDRAATTI 10–15 %</b>  H412 – Haitallista vesieliölle, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta

### Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset

Reagensseja ei saa käyttää ampulleihin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Lisäsäilytysohjeita on seuraavassa.

- A. Seuraavia reagensseja säilytetään 2–8 °C:ssa (jääkaapissa) niiden vastaanottamisen jälkeen:
- HPV-monistusreagenssi
  - HPV-entsyymireagenssi
  - HPV-koetinreagenssi
  - HPV-IC-reagenssi
  - Positiiviset ja negatiiviset HPV-kalibraattorit
- B. Seuraavia reagensseja säilytetään 15–30 °C:ssa (huoneenlämmössä):
- HPV-monistuksen uudelleenliuotusneste
  - HPV-entsyymien uudelleenliuotusneste
  - HPV-koettimen uudelleenliuotusneste
  - HPV -kohteen poimintareagenssi
  - HPV-valintareagenssi
- C. Seuraavat reagenssit ovat stabiileja 30 päivän ajan, kun niitä säilytetään 2–8 °C:ssa uudelleenliuotuksen jälkeen:
- HPV-monistusreagenssi
  - HPV-entsyymireagenssi
  - HPV-koetinreagenssi
- D. Kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR) on stabiili 30 päivän ajan, kun sitä säilytetään 15–30 °C:ssa. Ei saa säilyttää jääkaapissa.
- E. Hävitä käyttämättömät uudelleenliuotetut reagenssit ja wTCR 30 päivän kuluttua tai Master-erän viimeisen käyttöpäivän jälkeen, kumpi niistä saavutetaankin ensin.

- F. Aptima HPV -määrityksen reagenssit säilyvät kumulatiivisesti 72 tunnin ajan, kun niitä säilytetään Panther-järjestelmässä.
- G. Koetinreagenssi ja uudelleenliuotettu koetinreagenssi ovat valoherkkiä. Säilytä reagenssit valolta suojattuna.
- H. **Reagensseja ei saa jäädyttää.**

## Potilasnäytteen kerääminen ja säilytys

- A. Potilasnäytteen kerääminen ja käsitteleminen

### *ThinPrep-nestesytologianäytteet*

1. Kerää kohdunkaulanäytteet ThinPrep-papakoeputkoihin, joissa on PreservCyt-liuosta, harjamaisella tai sytoharja-/spaattelinäytteenottolaitteilla valmistajan ohjeiden mukaan.
2. Ennen käsittelyä ThinPrep 2000 -proessorilla, ThinPrep 5000 -proessorilla, automaattisella lataimella varustetulla ThinPrep 5000 -proessorilla tai ThinPrep Genesis -proessorilla tai käsittelyn jälkeen, siirrä 1 mL ThinPrep-nestesytologianäytettä Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtopakkauksen ja Aptima-siirtoliuoksen pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

### *SurePath-nestesytologianäytteet*

1. Kerää SurePath-nestesytologianäyte SurePath-papakokeen ja/tai PrepStain-järjestelmän käyttöohjeiden mukaan.
2. Siirrä SurePath-nestesytologianäyte Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtopakkauksen tuoteselosteen mukaisesti.

### *Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarjan (CSCT) potilasnäytteet*

Kerää potilasnäytteet Aptima CSCT -tarvikesarjan käyttöohjeiden mukaan.

- B. Kuljettaminen ja säilyttäminen ennen testausta

### *ThinPrep-nestesytologianäytteet*

1. ThinPrep-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2–30 °C.
2. Potilasnäytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 105 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä ThinPrep-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2–30 °C:ssa, ja enintään 30 päivää yli 8 °C:n lämpötilassa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä ThinPrep-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
5. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, ThinPrep-nestesytologianäytettä tai näytteensiirtoputkeen laimennettua ThinPrep-nestesytologianäytettä voidaan säilyttää vähintään -20 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

### *SurePath-nestesytologianäytteet*

1. SurePath-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2–25 °C.
2. Potilasnäytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 7 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä SurePath-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2–25 °C:ssa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä SurePath-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2–25 °C:ssa enintään 7 päivää.

### *Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarjan (CSCT) potilasnäytteet*

1. Kuljeta ja säilytä potilasnäytteitä 2–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
2. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, näytteensiirtotarvikesarjan potilasnäytteitä voidaan säilyttää vähintään -20 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

## C. SurePath-nestesyttologianäytteen käsitteleminen

**Huomautus:** SurePath-nestesyttologianäytteet on käsiteltävä Aptima-näytteesiirtonesteellä ennen testaamista Aptima HPV assaylla.

## 1. Aptima-siirtoneste

Käsitellyjä näytteitä voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa enintään 17 päivän ajan ennen Aptima HPV -määrityksellä testaamista. Katso lisätietoja Aptima-näytteenottopakkauksen ja Aptima-siirtoliuoksen pakkausselosteesta.

## D. Potilasnäytteiden säilyttäminen testauksen jälkeen

1. Määritetyt potilasnäytteet on säilytettävä pystyasennossa telineessä.
2. Näyteputket on peitettävä uudella, puhtaalla muovikelmulla tai foilisululla.
3. Jos määritettyjä näytteitä täytyy jäädyyttää tai kuljettaa, poista puhkaistava korkki ja aseta uudet ei-puhkaistavat korkit näyteputkiin. Jos potilasnäytteet on lähetettävä toiseen laitokseen testausta varten, suositeltuja lämpötiloja on ylläpidettävä. Ennen aiemmin testattujen uudelleen suljettujen näytteiden korkin avaamista näyteputkia on sentrifugoitava 5 minuutin ajan 420 RCF:ssä (suhteellinen sentrifugaalivoima), jotta kaikki neste saadaan putken pohjalle.

**Huomautus:** Potilasnäytteet täytyy lähettää soveltuvien kansallisten ja kansainvälisten kuljetusmääräyksiensä mukaisesti.



## Panther System -järjestelmä

Aptima HPV assayn reagenssit Panther System -järjestelmää varten luetellaan seuraavassa. Reagenssin tunnistussymbolit on myös lueteltu reagenssin nimen vieressä.

### Toimitetut reagenssit ja materiaalit

**Aptima HPV assay**, 250 testiä, luettelonro 303093 (3 laatikkoa)

**Aptima HPV assay**, 100 testiä, luettelonro 302929 (3 laatikkoa)

Kalibraattoreita voi hankkia erikseen. Seuraavassa luetellaan erilliset luettelonumerot.

#### Aptima HPV -jääkaappilaatikko (säilytettävä 2–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
<b>A</b>	<b>HPV-monistusreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia nukleiinihappoja kuivattu puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % täyteainetta.</i>	1 ampulli
<b>E</b>	<b>HPV-entsyymireagenssi</b> <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattu HEPES-puskuroidulla liuoksella, joka sisältää &lt; 10 % täyttereagenssia.</i>	1 ampulli
<b>P</b>	<b>HPV-koetinreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia kemiluminenssi-DNA-koettimia (&lt; 500 ng/ampulli) kuivattu sukkinaattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli
<b>IC</b>	<b>HPV-IC-reagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallista RNA-transkriptia puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli

#### Aptima HPV -huonelämpötilalaatikko (säilytetään 15–30 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
<b>AR</b>	<b>HPV-monistuksen uudelleenliuotusneste</b> <i>Vesiliuos, joka sisältää säilöntäaineita.</i>	1
<b>ER</b>	<b>HPV-entsyymien uudelleenliuotusneste</b> <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää surfaktanttia ja glyserolia.</i>	1
<b>PR</b>	<b>HPV-koettimen uudelleenliuotusneste</b> <i>Sukkinaatti-puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1
<b>S</b>	<b>HPV-valintareagenssi</b> <i>600 mM boraatti-puskuroitua liuosta, joka sisältää surfaktanttia.</i>	1
<b>TCR</b>	<b>HPV-kohteen sieppausreagenssi</b> <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää kiinteän faasin ja sieppausoligomeereja (&lt; 0,5 mg/mL).</i>	1
	<b>Uudelleenliuotukseen käytettävät pidikkeet</b>	3
	<b>Master-erän viivakoodiarkki</b>	1 arkki

**Aptima HPV -kalibraattorilaatikko (luettelonro 302554)**  
(säilytettävä 2–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
PCAL	<b>Positiivinen HPV-kalibraattori</b> <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 16 in vitro -transkriptia 1000 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia
NCAL	<b>Negatiivinen HPV-kalibraattori</b> <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia

**Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen**

*Huomautus: Hologic:lta saatavissa olevien materiaalien luettelonumerot on luetteloitu, ellei toisin mainita.*

Materiaali	Tuote- nro
Panther-järjestelmä	303095
Panther-järjestelmän jatkuva neste ja jäte (Panther Plus)	PRD-06067
Panther-ajopakkaus	303096
<i>Aptima-määrittäjäpakkaus</i>	303014
<i>(Aptima-pesuliuos, Aptima-deaktivoitineen puskuri ja Aptima-öljyreagenssi)</i>	
<i>Aptima Auto Detect -pakkaus</i>	303013
<i>Moniputkiyksiköt (MTU:t)</i>	104772-02
<i>Panther-jätepussipakkaus</i>	902731
<i>Panther-jäteastian kansi</i>	504405
Kärjet, 1 000 µL, sähköä johtavia, nesteen tunnistavia ja kertakäyttöisiä	901121 (10612513 Tecan)
<i>Kaikkia tuotteita ei ole saatavilla kaikilla alueilla. Aluekohtaiset tiedot saa omalta valmistajan edustajalta.</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima-näytteensiirtopakkaus	301154C
Aptima-näytteensiirtopakkaus – tulostettava	PRD-05110
Aptiman kohdunkaulanäytteiden näytteenotto- ja siirtopakkaus	302657
Aptiman lävistettävät korkit	105668
Vaihdettavat korkit, joita ei voi lävistää	103036A
Varakorkit 250 testin pakkauksille:	–
<i>Monistus- ja koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	CL0041
<i>Entsyymireagenssin sekoitusliuos</i>	501616
<i>Kohteen sieppausreagenssi (TCR) ja valintareagenssi</i>	CL0040
Varakorkit 100 testin pakkauksille:	–
<i>Monistus- ja koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	CL0041
<i>Entsyymireagenssin sekoitusliuos</i>	CL0041
<i>Kohteen sieppausreagenssi (TCR) ja valintareagenssi</i>	501604
Valkaisuaine, 5,0–8,25-prosenttinen (0,7–1,16 M) natriumhypokloriittiliuos	–
Kertakäyttökäsineet	–
Aptima-siirtonestepakkaus (vain SurePath-näytteille)	303658

## Valinnaiset materiaalit

Materiaali	Tuote- nro
Valkaisun tehostusaine puhdistukseen	302101

## Panther System -järjestelmän testausmenetelmä

**Huomautus:** katso tarkemmat tiedot Panther-järjestelmän toimenpiteistä Panther-/ Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaasta.

### A. Työalueen valmistelu

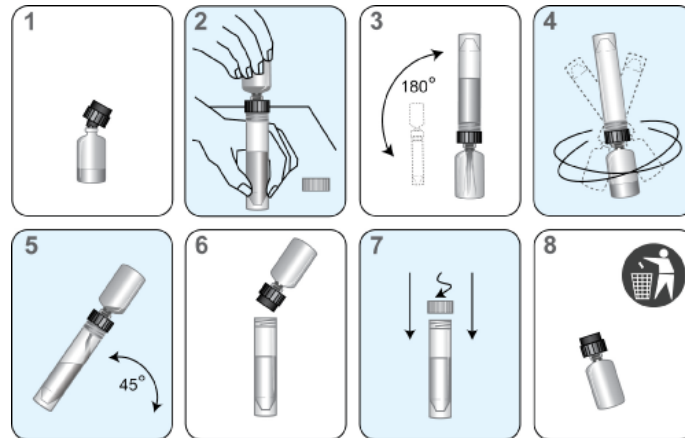
Puhdista työalueet, joilla reagensseja ja näytteitä valmistellaan. Pyyhi työalueet 2,5–3,5 % (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriitin olla kosketuksissa pintojen kanssa vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Natriumhypokloriittiliuoksen ei saa antaa kuivua. Peitä laboratorion työpöydän pinta, jolla reagensseja ja näytteitä valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla ja imukykyisillä laboratoriotason suojuksilla.

### B. Reagenssin uuden tarvikesarjan valmistelu

**Huomautus:** Reagenssin uudelleenliuotus on tehtävä ennen minkään muun työn aloittamista Panther System -järjestelmässä.

1. Uudelleenliuota monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä lyofilisoitujen reagenssipullojen sisältö uudelleenliuotusnesteen kanssa. Jos niitä on säilytetty jääkaapissa, anna uudelleenliuotusnesteen palautua huoneenlämpötilaan ennen käyttöä.
  - a. Yhdistä pareittain kukin uudelleenliuotusneste sen lyofilisoidun reagenssin kanssa. Varmista, että uudelleenliuotusnesteen ja reagenssin etikettivärit vastaavat toisiaan ennen uudelleenliuotukseen käytetyn pidikkeen kiinnittämistä.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa lyofilisoidun reagenssin ampulli ja vie uudelleenliuotukseen käytettävän pidikkeen lovettu pää tiukasti sisään ampullin aukkoon (kuva 1, vaihe 1).
  - d. Avaa parina oleva uudelleenliuotusneste ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työalustalle.
  - e. Samalla kun pidät nestepullosta kiinni työpöydällä, vie uudelleenliuotukseen käytetyn pidikkeen toinen pää kunnolla sisään pulloon (kuva 1, vaihe 2).
  - f. Käännä yhteenliitetyt pullo hitaasti ylösalaisin. Anna liuoksen valua pullosta lasiampulliin (kuva 1, vaihe 3).
  - g. Sekoita pullossa olevaa liuosta varovasti pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista pulloa pyöritettäessä (kuva 1, vaihe 4).
  - h. Odota, että lyofilisoitu reagenssi sekoittuu liuokseen, ja käännä sitten yhteenliitetyt pullo uudelleen ylösalaisin kallistaen 45 asteen kulmassa vaahtoamisen minimoimiseksi (kuva 1, vaihe 5). Anna liuoksen valua takaisin muovipulloon.
  - i. Irrota uudelleenliuotukseen käytettävä pidike ja lasiampulli (kuva 1, vaihe 6).
  - j. Sulje korkki uudelleen muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja uudelleenliuotuspäivä uudelleenliuotettuihin reagenssiampulleihin (kuva 1, vaihe 7).
  - k. Hävitä uudelleenliuotukseen käytetty pidike ja ampulli (kuva 1, vaihe 8).

**Varoitus:** Vältä vaahdon tuottamista, kun liuotat reagensseja uudelleen. Vaahto heikentää tason tunnistusta Panther System -järjestelmässä.



**Kuva 1. Panther System -järjestelmän uudelleenliuotusprosessi**

2. Valmistele kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR):
  - a. Yhdistä asianmukaiset TCR- ja IC-pullot pareiksi.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset tarvikesarjan reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työpinnalle.
  - d. Avaa IC-pullo ja kaada sen koko sisältö TCR-pulloon. On odotettavissa, että pieni määrä nestettä voi jäädä IC-pulloon.
  - e. Kiinnitä TCR-pullon korkki paikalleen ja sekoita liuosta hellävaroen pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista tämän vaiheen aikana.
  - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
  - g. Hävitä IC-pullo ja korkki.
  - h. wTCR-reagenssiin voi muodostua sakkaa, joka voi tuottaa vääriä tuloksia määränvarmistusvirheiden vuoksi. Sakan voi liuottaa lämmittämällä wTCR-reagenssia 42–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.
3. Valintareagenssin valmisteleminen
  - a. Tarkasta reagenssin eränumero Master-erän viivakoodiarkista ja varmista, että se kuuluu tarvikesarjaan.
  - b. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa  $\pm 1$  °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.

**Huomautus:** Sekoita perusteellisesti kääntämällä kaikki reagenssit ylösalaisin varovasti ennen niiden lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.

- C. Reagenssin valmistelu aiemmin uudelleenliuotetuille reagensseille
  1. Aiemmin uudelleenliuotettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on saavutettava huoneenlämpötila (15–30 °C) ennen määrityksen aloittamista.
  2. Jos uudelleenliuotettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei muutu liuokseksi huoneenlämpötilassa, kuumenna pulloa 1–2 minuutin ajan enintään 60 °C:n lämpötilassa. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy.
  3. Jos wTCR-reagenssissa on sakkaa, lämmitä wTCR-reagenssia 42–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.

4. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa  $\pm 1$  °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.
5. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti varovasti ylösalaisin kääntämällä ennen lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.
6. Älä lisää reagenssipulloihin nestettä. Panther System -järjestelmä tunnistaa ja hylkää ylitäytetyt pullot.

#### D. Näytteen käsittely

1. Anna näytteiden (kalibraattorien ja potilasnäytteiden) saavuttaa huoneenlämpötila ennen prosessointia.
2. **Älä sekoita näytteitä vortex-sekoittimella.**
3. Tarkista näyteputket ennen telineeseen lataamista. Jos näyteputkessa on kuplia tai siinä on tavallista vähemmän näytettä, sentrifugoi putkea 5 minuuttia 420 RCF:ssa ja varmista, että korkissa ei ole nestettä.

**Huomautus:** Vaiheen 3 noudattamatta jättäminen saattaa johtaa nesteen vuotamiseen potilasnäyteputken korkista.

#### E. Järjestelmän valmistelu

1. Aseta järjestelmä *Panther System Operator's Manual* (Panther System -järjestelmän käyttäjän oppaan) ja seuraavassa olevan *Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaan. Varmista, että oikeankokoisia reagenssitelineitä ja TCR-sovittimia käytetään.
2. Lataa näytteet.

### Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia

#### A. Kalibraattorit

1. Jotta kalibraattorit toimivat oikein Aptima HPV assayn ohjelmassa Panther System -järjestelmällä, kolmea positiivisen kalibraattorin replikaattia ja kolmea negatiivisen kalibraattorin replikaattia on käytettävä. Yksi kummankin kalibraattorin ampulli voidaan ladata mihin tahansa Panther System -järjestelmän telinepaikan näyteosastoon. Potilasnäytteen pipetointi alkaa kun yksi seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
  - a. Järjestelmä prosessoi parhaillaan positiivista ja negatiivista kalibraattoria.
  - b. Kalibraattoreiden validit tulokset rekisteröityvät järjestelmään.
2. Kun kalibraattoriputket on pipetoitu ja niitä prosessoidaan reagenssitarvikesarjakohtaisesti, potilasnäytteet voidaan ajaa niihin liittyvillä määrityksen reagenssitarvikesarjoilla enintään 24 tunnin sisällä lukuun ottamatta seuraavia tilanteita:
  - a. Kalibraattoreilla saadut tulokset ovat epäkelvoja.
  - b. Niihin liittyvä määritysreagenssitarvikesarja poistetaan järjestelmästä.
  - c. Niihin liittyvä määritysreagenssitarvikesarja on ylittänyt stabiiliteettirajoitukset.
3. Yli kolmen replikaatin pipetointirytykset kalibraattoriputkesta voivat johtaa käsittelyvirheisiin.

#### B. Lämpötila

Huonelämpötila määritellään 15–30 °C:ksi.

#### C. Käsinetalkki

Kuten muissakin reagenssijärjestelmissä, liika talkki käsineissä saattaa aiheuttaa avattujen putkien kontaminaation. Suosittelemme talkittomia käsineitä.

## Laadunvalvontamenetelmät

### A. Ajon validiteettikriteerit

Ohjelma määrittää automaattisesti ajon validiteetin. Ohjelma invalidoi ajon, jos yksikään seuraavista tiloista esiintyy:

- Enemmän kuin yksi invalidi negatiivisen kalibraattorin replikaatti.
- Enemmän kuin yksi invalidi positiivisen kalibraattorin replikaatti.

Käyttäjä voi invalidoida ajon, jos teknisiä, käyttäjän tai instrumentin ongelmia havaitaan ja dokumentoidaan määrittystä tehtäessä.

Invalidi ajo on ajettava uudestaan. Keskeytetyt ajot on ajettava uudestaan.

### B. Kalibraattorin hyväksymiskriteerit

Seuraavassa taulukossa määritetään suhteellisten valoyksiköiden (relative light units, RLU) kriteerit negatiivisen ja positiivisen kalibraattorin replikaateille.

<b>Negatiivinen kalibraattori</b>	
Analyytti	$\geq 0$ ja $\leq 45\ 000$ RLU
Sisäinen kontrolli (IC)	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 400\ 000$ RLU
<b>Positiivinen kalibraattori</b>	
Analyytti	$\geq 480\ 000$ ja $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
Sisäinen kontrolli (IC)	$\leq 450\ 000$ RLU

### C. IC-raja-arvon laskenta

IC-raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien IC-signaalista (flasher, nopea valonsäteily).

$$\text{IC-raja-arvo} = 0,5 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen IC RLU}]$$

### D. Analyytin raja-arvon laskenta

Analyytin raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien analyytisignaalista (glower, hidas valonsäteily) sekä validien positiivisen kalibraattorin replikaattien analyytisignaalista.

$$\text{Analyytin raja-arvo} = \frac{[\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen analyytin RLU}] + [0,09 \times \text{validien positiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen analyytin RLU}]}{2}$$

### E. Analyytin signaalin ja raja-arvon suhteen (signal to cutoff ratio, S/CO) laskenta

Analyytin S/CO määritetään testinäytteen analyytin RLU:sta ja ajon analyytin raja-arvosta.

$$\text{Analyytin S/CO} = \frac{\text{testinäytteen analyytin RLU}}{\text{analyytin raja-arvo}}$$

## Testin tulkinta

Määrityksen ohjelma määrittää määrityksen testitulokset automaattisesti. Testitulos voi olla negatiivinen, positiivinen tai invalidi, ja määritetään sisäisen kontrollin (internal control, IC) suhteellisten valoyksikköjen (relative light units, RLU) ja analyysin signaalin ja raja-arvon suhteen (signal to cutoff ratio, S/CO) perusteella. Testitulos voi olla invalidi myös muiden parametrien (poikkeava kineettisen käyrän muoto) ollessa normaalien odotettujen vaihteluvälien ulkopuolella. Alustavat invalidit testitulokset on testattava uudelleen.

Aptima CSCT -tarvikesarjan potilasnäytteet voidaan laimentaa, jotta mahdollisesti estävistä aineista päästään eroon. Laimenna 1 osa invalidia potilasnäytettä 8 osaan potilasnäytteensiirtoainetta (CSCT-tarvikesarjan putkissa olevaa liuosta); esim. 560 µl potilasnäytettä uuteen CSCT-tarvikesarjan putkeen, jossa on 4,5 ml potilasnäytteensiirtoainetta. Sekoita laimennettu potilasnäyte varovasti ylösalaisin kääntämällä. Vältä vaahdon muodostumista. Testaa laimennettu potilasnäyte vakiomääritysmenetelmän mukaan.

**Huomautus:** Vähimmäismäärän on oltava 1,7 ml potilasnäytteen 1 alikvootin testaamiseen. Invalidia laimennettua potilasnäytettä ei saa laimentaa. Jos laimennettu potilasnäyte antaa invalidin tuloksen, potilaalta on otettava uusi potilasnäyte.

Aptima HPV Assayn tulos	Kriteerit
<b>Negatiivinen</b>	<i>Analyysin S/CO &lt; 0,50 IC ≥ IC-raja-arvo IC ≤ 2 000 000 RLU</i>
<b>Positiivinen</b>	<i>Analyysin S/CO ≥ 0,50 IC ≤ 2 000 000 RLU Analyysi ≤ 13 000 000 RLU</i>
<b>Invalidi</b>	<i>IC &gt; 2 000 000 RLU tai Analyysin S/CO &lt; 0,50 ja IC &lt; IC-raja-arvo tai Analyysi &gt; 13 000 000 RLU</i>

## Rajoitukset

- A. Muita kuin käyttötarkoituksessa tunnistettuja potilasnäytetyyppejä ei ole arvioitu.
- B. Aptima HPV Assayn suorituskykyä ei ole arvioitu HPV-rokotuksen saaneilla henkilöillä.
- C. Aptima HPV Assayta ei ole arvioitu epäillyissä seksuaalisissa hyväksikäyttötapauksissa.
- D. HPV-infektion esiintyvyys populaatiossa voi vaikuttaa suorituskykyyn. Positiiviset prediktiiviset arvot laskevat testattaessa sellaisia populaatioita, joissa esiintyvyys on alhaista, tai henkilöitä, joilla ei ole infektoriskiä.
- E. Sellaisten ThinPrep-nestesytopologiapotilasnäytteiden katsotaan olevan riittämättömiä Aptima HPV Assayta varten, joita jää alle 1 ml:aa sen jälkeen, kun ThinPrep-papakoelevy on valmisteltu.
- F. Vaikutusta sytologiatulokseen ei ole arvioitu sellaisten potilasnäytteiden osalta, joissa 1 ml SurePath-nestesytopologianäytettä on poistettu ennen sytologista prosessointia.
- G. Virheellinen näytteen otto, säilytys tai käsittely voi vaikuttaa testituloksiin.
- H. Sisäinen kontrolli monitoroi määrittelyn kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Sitä ei ole tarkoitettu kontrolloimaan kohdunkaulanäytteen riittävyttä.
- I. Negatiivinen Aptima HPV Assayn tulos ei sulje pois sytologisten poikkeavuuksien mahdollisuutta eikä tulevaa tai piilevää CIN2-, CIN3- tai syöpämahdollisuutta.
- J. Henkilökohtaiset liukastusaineet, jotka sisältävät polykvaterniumia-15, voivat haitata määrittelyn suorituskykyä, jos niitä esiintyy testinäytteessä yli 0,025 %:n (v/v tai w/v) pitoisuuksilla.
- K. Antifungaaliset lääkkeet, jotka sisältävät tiokonatsolia, voivat haitata määrittelyn suorituskykyä, jos niitä esiintyy testinäytteessä yli 0,075 %:n (w/v) pitoisuuksilla.
- L. Aptima HPV Assayn tulokset ovat kvalitatiivisia. Korrelaatiota ei sen vuoksi voi tehdä positiivisen määrittelysignaalin suuruuden ja potilasnäytteen mRNA-tason välillä.
- M. Korkean riskin HPV mRNA:n tunnistaminen riippuu potilasnäytteessä olevasta kopiomäärästä ja siihen voivat vaikuttaa potilasnäytteenottomenetelmät, potilastekijät, infektion vaihe ja haittaavien aineiden esiintyvyys.
- N. HPV-infektio ei ole osoitus sytologisesta vahvasta levyepiteelivauriosta (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) tai piilevästä vahvasta kohdunkaulan intraepiteeliaalisesta neoplasiaasta (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) eikä se viittaa pidemmälle edenneeseen kohdunkaulan syövän esiasteeseen (CIN2, CIN3) tai syövän kehittymiseen. Useimmille yhteen tai useampaan korkean riskin HPV-tyyppiin infektoituneille naisille ei kehity CIN2- tai CIN3-tason esiastetta tai syöpää.
- O. Muiden mahdollisten muuttujien vaikutusta, kuten emätinvuoto, tamponien käyttö, huuhtelu jne., ja potilasnäytteenottoon liittyvien muuttujien vaikutusta ei ole arvioitu.
- P. Tätä tuotetta saavat käyttää vain Aptima HPV Assayn käyttöön koulutettu henkilökunta.
- Q. Näytteiden ristikontaminaatio voi aiheuttaa epäkelpoja positiivisia tuloksia. Aptima HPV -määrittelyn kontaminaatioiden siirtymisosuudeksi Panther-järjestelmässä on määritetty ei-kliinisessä tutkimuksessa 0,7 %.



- R. Aptima HPV Assay on tulkittava yhdessä muiden klinikolla saatavana olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.
- S. Virheellisiä positiivisia tuloksia voi esiintyä tässä testissä. *In vitro* -transkriptit alhaisen riskin HPV-genotyypeistä 26, 67, 70 ja 82 osoittivat ristireaktiivisuutta Aptima HPV Assaylla.

## Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys

Korkean riskin HPV-infektion esiintyvyys vaihtelee laajasti ja siihen vaikuttavat useat eri tekijät, joista suurin on ikä.<sup>36,38</sup> Monissa tutkimuksissa on tutkittu HPV:n esiintyvyyttä HPV DNA:n tunnistuksen määrittämänä, mutta harvat tutkimukset raportoivat esiintyvyyttä HPV:n onkogeeneisen mRNA:n tunnistuksen perusteella. Naisia useista eri kliinisistä tutkimuspaikoista (n=18), jotka edustivat laajaa maantieteellistä jakautumaa ja monipuolista populaatiota (10 osavaltiota Yhdysvalloissa), otettiin mukaan prospektiiviseen kliiniseen tutkimukseen nimeltään CLEAR-tutkimus.<sup>38</sup> Panther System -järjestelmällä tehdyn Aptima HPV assayn määrittämisen mukaan kliinisessä tutkimuksessa tarkkailtu positiivisten HPV mRNA -näytteiden esiintyvyys luokiteltiin yleisesti, ikäryhmän mukaan ja testipaikan mukaan. Tulokset esitetään taulukossa 1 ASC-US-populaation (lievä levyepiteelisolukon muutos eli atypia) ja NILM-populaation (negatiivinen intraepiteeliaalisen leesio tai maligniteetin osalta) osalta.

**Taulukko 1:** Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys ikäryhmän, testauspaikan ja yhdistettyjen tulosten mukaan

	Positiivisten tulosten % (x/n)	
	ASC-US-populaatio (≥ 21 vuotta)	NILM-populaatio (≥ 30 vuotta)
<b>Kaikki</b>	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
<b>Ikäryhmät (vuotta)</b>		
<b>21–29</b>	60,0 (251/418)	E/S
<b>30–39</b>	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
<b>≥ 40</b>	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
<b>Testauspaikka</b>		
<b>1</b>	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
<b>2</b>	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
<b>3</b>	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

E/S = ei sovellu

## Aptima HPV Assayn kliininen tutkimusasetelma ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Aptima HPV Assay Panther Systemillä arvioitiin käyttäen ylitse jääneitä lähetesytologianäytteitä jotka oli kerätty naisilta heidän suostumuksellaan Yhdysvalloissa prospektiivisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joka tunnetaan nimellä CLEAR-tutkimus.<sup>34</sup>

Aptima HPV -määritys otettiin ensimmäisenä käyttöön Tigris™ DTS -järjestelmässä vuonna 2008. Vuonna 2011 käyttöaiheita laajennettiin, jotta Aptima HPV -määritystä voitiin käyttää Panther-järjestelmässä. Panther-järjestelmä on vaihtoehtoinen, Tigris DTS -järjestelmää pienempi instrumenttijärjestelmä. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määritysten täysin automaattiseen monistettujen nukleinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS -järjestelmällä suoritettuja määrityksen suorituskykytestejä käytettiin Panther-järjestelmän suorituskyvyn tukena.

### CLEAR-tutkimus - alkuarviointi

CLEAR-tutkimuksessa määritettiin Aptima HPV assayn kliinistä suorituskykyä kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian tason 2 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN2) tunnistamisessa Tigris DTS System -järjestelmässä. CLEAR-tutkimus sisälsi alkuarvioinnin ja kolmen vuoden seuranta-arvioinnin. Naiset otettiin joko ASC-US-tutkimusryhmään tai NILM-tutkimusryhmään kohdunkaulan syövän rutiiniseulonnan sytologisten tulosten perusteella. ASC-US-tutkimuspopulaatiossa oli 21-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli ASC-US-sytologiatuloksia, ja NILM-tutkimuspopulaatiossa oli 30-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli NILM-sytologiatuloksia. NILM-tutkimuksen tarkoitus oli tukea lisäseulontatarvetta vähintään 30-vuotiaille naisille, sillä tämän ikäisille naisille, joiden sytologiatulokset ylittävät ASC-US-rajaa, tulisi tehdä kolposkopia huolimatta heidän HPV-tilastaan.<sup>39</sup>

Tutkimukseen otettiin naisia 18 kliinisestä tutkimuspaikasta, pääasiassa synnytys- ja naistentautiklinikoilta laajalta maantieteellisestä alueelta ja monipuolisesta populaatiosta. Kriteerit täyttävät naiset nimettiin ASC-US-tutkimukseen tai NILM-tutkimukseen heidän ThinPrep-lähetesytologianäytteensä perusteella. Alkuarvioinnissa naisilta ASC-US-tutkimuksessa ja NILM-tutkimuksessa jäljelle jääneet lähetepotilasnäytteet testattiin aluksi sekä Aptima HPV assaylla Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen että kaupallisesti saatavana olevalla HPV DNA -testillä. Potilasnäytteitä arkistoitiin ja säilytettiin -70 °C:ssa, kunnes ne testattiin Aptima HPV assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen.

CLEAR-tutkimuksen alkuarvioinnissa (alkuarviointivaihe) kaikki ASC-US-tutkimuksen naiset lähetettiin kolposkopiaan huolimatta heidän HPV-testituloksistaan. Kohdunkaulansisäinen kaavintänäyte (Endocervical Curettage, ECC) ja kohdunkaulan koepalabiopsia (1 biopsia kustakin 4 neljänneksestä) otettiin. Jos leesio oli näkyvässä, siitä otettiin koepala (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti) ja neljänneksistä, jossa leesioita ei ollut näkyvässä, otettiin biopsianäyte levy- ja lieriöepiteelin yhtymäkohdasta (satunnainen menetelmä).

NILM-tutkimuksessa Aptima HPV assayssa Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen ja/tai kaupallisesti saatavilla olevassa HPV DNA -testissä positiiviset naiset sekä satunnaisesti valitut naiset, joiden tulokset olivat negatiiviset kummassakin määrityksessä, lähetettiin kolposkopiaan lähtöarvon arviointia varten. Satunnaisesti valitut naiset, joiden tulokset olivat negatiiviset kummassakin määrityksessä, otettiin mukaan korjaamaan useilla eri imputaatiomenetelmillä säädettyjen suorituskykyarvioiden varmennusharhaa. ECC-biopsia otettiin kustakin kolposkopiaan osallistuneesta naisesta. Koepalabiopsia otettiin vain näkyvistä leesioista (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti).

Taudin tila määritettiin yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin toimesta, jossa vähintään 2 asiantuntijapatologia olivat samaa mieltä. Asiantuntijapatologit sokkoutettiin naisen HPV-tilan osalta. Heidät sokkoutettiin myös sytologiatilan sekä toistensa

histologiadiagnoosien osalta. Mikäli kaikki kolme patologia olivat eri mieltä, he tutkivat kuvia mikroskoopilla saavuttaakseen yksimielisyyden. Harhaa vältettiin sokkouttamalla tutkijat, klinikot ja naiset HPV-testituloksen osalta siihen asti, kunnes kolposkopiakäynti oli tehty.

Alkuarvioinnissa Aptima HPV Assayn kliininen suorituskyky määritettiin  $\geq$ CIN2:n ja kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian asteen 3 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN3) tunnistamisen osalta suhteessa kohdunkaulasairaustilaan joka oli määritetty alkuarvioinnissa. Kaupallisesti saatavilla olevan HPV DNA -testin kliininen suorituskyky arvioitiin myös verrattuna suoraan Aptima HPV assayn tuloksiin.

## CLEAR-tutkimus - seuranta-arviointi

Naiset NILM-tutkimuksesta 14 kliinisestä testipaikasta soveltuivat osallistumaan tutkimuksen kolmivuotiseen seurantavaiheeseen jos: i) heillä oli ollut kolposkopiakäynti alkuarvioinnissa ja heillä ei ollut  $\geq$ CIN2, tai ii) heillä ei ollut kolposkopiakäyntiä alkuarvioinnissa. Tutkimuksen seurantavaihe koostui vuosittaisista käynneistä. Näillä käynneillä naisille suoritettiin näytteenotto kohdunkaulasta sytologiaa varten, ja osa naisista testattiin myös kaupallisesti saatavilla olevalla HPV-testillä. Naiset, joilla oli ASC-US tai vakavammat sytologiatulokset seurantajakson aikana, ohjattiin kolposkopiaan käyttäen samoja biopsia- ja histologiatutkimusproseduureja, joita käytettiin NILM-tutkimuksen alkuarvioinnissa. Kohdunkaulatauti seurantakäynnillä katsottiin "negatiiviseksi" perustuen NILM-sytologiaan tai naisilla joiden sytologiatulokset olivat epänormaalit, perustuen normaaleihin tai CIN1 yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tuloksiin. Naisten joilla todettiin  $\geq$ CIN2 seurantajakson aikana katsottiin läpäisseen seurannan ja heillä ei ollut käyntejä sen jälkeen kun  $\geq$ CIN2 havaittiin. Naisten joilla ei todettu  $\geq$ CIN2 seurantajakson aikana mutta jotka kävivät tutkimuskäynnillä seurantavuonna 1 ja/tai seurantavuonna 2, ja jotka kävivät tutkimuskäynnillä seurantavuonna 3 katsottiin myös läpäisseen seurannan.

Seurantatutkimuksen tavoite oli verrata kumulatiivista kolmen vuoden kohdunkaulasairausriskiä naisilla joiden alkuarvioinnin Aptima HPV Assay -tulos oli positiivinen niiden naisten kumulatiiviseen kolmen vuoden kohdunkaulasairausriskiin joiden alkuarvioinnin Aptima HPV Assay -tulos oli negatiivinen. Kolmen vuoden kohdunkaulatauti määritettiin seuraavasti:

- Positiivinen kohdunkaulatauti ( $\geq$ CIN2 and/or  $\geq$ CIN3) - Naiset joilla todettiin  $\geq$ CIN2 alkuarvioinnissa tai seurannassa.
- Negatiivinen kohdunkaulatauti (<CIN2) - Naiset jotka läpäisivät seurannan ilman että heillä todettiin  $\geq$ CIN2 ja joiden kohdunkaulatauti ei katsottu olevan "määrittelemätön".
- Määrittelemätön kohdunkaulatauti - Naiset joiden sytologiatestitulokset olivat epänormaalit seurannan aikana ja joilla ei ollut sen jälkeistä yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta, tai naiset joiden sytologia viimeisellä käynnillä ei ollut riittävä.
- Kadonneet seurannan aikana - Naiset jotka eivät läpäisseet seurantaa ja joiden kohdunkaulatauti ei katsottu olevan "määrittelemätön".

Aptima HPV Assayn kliininen tehokkuus  $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3 toteamisessa Panther System -järjestelmässä arvioitiin suhteessa kolmen vuoden kohdunkaulatautiin.

## Panther System -järjestelmän määrittämisen suorituskyky

### ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn kliininen suorituskyky

Yhteensä 1 252 naista, jotka olivat vähintään 21-vuotiaita ja joilla oli ASC-US-sytologiatulokset, otettiin mukaan ASC-US-tutkimukseen, ja näistä 294 naista keskeyttivät. Loput 958 naista täyttivät testauskriteerit Panther System -järjestelmällä. Kahdella naisella oli puuttuvia näytteitä ja 19 naisella oli määrittämätön taudin diagnoosi. Kaikki poissuljettiin analyysistä. Loput 937 arvioitavaa naista olivat vähintään 21-vuotiaita ja heillä oli ASC-US-sytologiatulokset, Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen ja vakuuttava taudin tila. Yhdeksälläkymmenellä yhdellä (91) naisella oli ≥CIN2 ja neljälläkymmenellä yhdellä (41) oli ≥CIN3. ≥CIN2- ja ≥CIN3-esiintyvyydet arvioitavilla naisilla ASC-US-sytologiatuloksissa oli vastaavasti 9,7 % ja 4,4 %. Aptima HPV assayn tulokset yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn tulokset yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV Assayn tulos*	HPV DNA -testi	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
		Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	Positiivinen	6	178	110	40	32	1	367
Positiivinen	Negatiivinen	0	5	2	0	2	0	9
Positiivinen	Ei tulosta***	0	15	11	0	2	0	28
Negatiivinen	Positiivinen	0	39	15	3	3	0	60
Negatiivinen	Negatiivinen	10	372	53	7	1	0	443
Negatiivinen	Ei tulosta***	3	39	7	0	0	0	49
<b>Yhteensä</b>		19	648	198	50	40	1****	956

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*19 tutkittavaa osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: < 5 biopsiapotilasnäytettä otettu, joiden kaikkien histologiatulos normaali/CIN1 (n=15), ei biopsianäytteitä otettu (n=3) ja biopsianäytteet hukattu (n=1).

\*\*\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 77 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

\*\*\*\*Yhdellä tutkittavalla oli adenokarsinoma in situ (AIS).

Aptima HPV assayn kliiniset suorituskykyarvioinnit mukaan lukien herkkyys, spesifisyys, positiivinen prediktioarvo (positive predictive value, PPV) ja negatiivinen prediktioarvo (negative predictive value, NPV) ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n tunnistamisessa kaikkien biopsia-arviointien osalta mukaan lukien vain ohjatut biopsiat on esitetty taulukossa 3, samoin kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin arviot.

**Taulukko 3:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin suorituskyky ≥CIN2- ja ≥CIN3-tunnistuksessa

	Suorituskyky	Aptima HPV Assay N=937		HPV DNA -testi N=863*	
		Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
≥CIN2	<b>Kaikki biopsiat</b>				
	<b>Herkkyys (%)</b>	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)
	<b>PPV (%)</b>	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)
	<b>NPV (%)</b>	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)
	<b>Esiintyvyyys (%)</b>	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	<b>Ohjatut biopsiat**</b>				
	<b>Herkkyys (%)</b>	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)
	<b>PPV (%)</b>	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)
	<b>NPV (%)</b>	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)
	<b>Esiintyvyyys (%)</b>	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
≥CIN3	<b>Kaikki biopsiat</b>				
	<b>Herkkyys (%)</b>	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)
	<b>PPV (%)</b>	9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)
	<b>NPV (%)</b>	99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)
	<b>Esiintyvyyys (%)</b>	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	<b>Ohjatut biopsiat**</b>				
	<b>Herkkyys (%)</b>	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)
	<b>PPV (%)</b>	6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)
	<b>NPV (%)</b>	99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)
	<b>Esiintyvyyys (%)</b>	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 74 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävää määrää.

\*\*Yksimielinen histologiatulos saatiin käyttämällä vain suorien biopsioiden tuloksia. Naiset, joille ei tehty ohjattuja biopsioita, edustavat normaalia kolposkopiaa ja on sisällytetty näihin analyysihin taudittomina (<CIN2 tai <CIN3, kuten asianmukaista). Yksimielisyyttä ei aina saavutettu, kun vain ohjatut biopsiat otettiin mukaan.

Kun kaikkia biopsioita arvioitiin, Aptima HPV assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin kliiniset herkkyysarviot tilanteissa, joissa molemmat määrittelytulokset olivat saatavana  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen, olivat samanlaiset (herkkyysarvioiden erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä).  $\geq$ CIN2:n osalta herkkyysero oli -4,5 % (95 % CI: -12,2 %, 2,5 %). Aptima HPV assayn kliiniset spesifisyysarviot  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen olivat korkeammat kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin (erot spesifisyysarvioissa olivat tilastollisesti merkittäviä).  $\geq$ CIN2:n osalta spesifisyysero oli 6,1 % (95 % CI: 4,2 %, 8,2 %). NPVt olivat samanlaiset lukuunottamatta  $\geq$ CIN2:n tunnistamista ja Aptima HPV assayn PPV oli hieman korkeampi kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin (19,3 % vs. 18,8 %).

Yhteensä 91  $\geq$ CIN2-tapauksesta 60 tapausta (65,9 %) tunnistettiin ohjatuissa biopsioissa ja 31 tapausta (34,1 %) tunnistettiin satunnaisista ja/tai ECC-biopsioista (ts. ei ohjatuista biopsioista). Nämä löydökset ovat verrattavissa julkaistuihin tutkimuksiin, joissa noin 25–40 %  $\geq$ CIN2-tapauksista tunnistettiin vain satunnaisista ja/tai ECC-biopsioista.<sup>40,41</sup> Kun taudin tila määritetään vain ohjatun biopsian perusteella (edellyttäen, että naisilla, joille ei tehty ohjattua biopsiaa, oli normaalit histologiatulokset siitä syystä, ettei näkyviä leesioita esiintynyt),  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n esiintyvyyden tutkimuksessa oli vastaavasti 6,4 % ja 3,1 %. Kliiniset herkkyysarviot  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen olivat korkeammat molemmissa testeissä käytettäessä vain ohjattuja biopsioita kuin arvioissa, jotka laskettiin käyttäen kaikkia biopsioita. Molemmissa määrittelyissä kliininen spesifisyys käyttäen vain ohjattuja biopsioita oli samanlainen kuin spesifisyys joka saatiin, kun kaikki biopsiat otettiin mukaan. Samoin kun käytettiin vain ohjattuja biopsioita, Aptima HPV assayn spesifisyys oli merkittävästi korkeampi kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin.

Aptima HPV assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin kliiniset suorituskykyarviot esitetään ikäryhmittäin taulukossa 4 ja taulukossa 5 ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3 vastaavasti kaikkien biopsioiden arviointiin perustuen).

**Taulukko 4:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin suorituskyky ≥CIN2-tunnistuksessa ikäryhmittäin

	Suorituskyky	Aptima HPV Assay N=937		HPV DNA -testi N=863*	
		Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
21–29 vuotta		N=415		N=389	
	Herkkyys (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spesifisyys (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Esiintyvyys (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30–39 vuotta		N=261		N=238	
	Herkkyys (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spesifisyys (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Esiintyvyys (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 vuotta		N=261		N=236	
	Herkkyys (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spesifisyys (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Esiintyvyys (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 74 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.



**Taulukko 5:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin suorituskyky ≥CIN3-tunnistuksessa ikäryhmittäin

	Suorituskyky	Aptima HPV Assay N=937		HPV DNA -testi N=863*	
		Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
21–29 vuotta		N=415		N=389	
	Herkkyys (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spesifisyys (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Esiintyvyyys (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39 vuotta		N=261		N=238	
	Herkkyys (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spesifisyys (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Esiintyvyyys (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 vuotta		N=261		N=236	
	Herkkyys (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spesifisyys (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Esiintyvyyys (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 74 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

Taudin absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3, kaikkien biopsioiden arviointiin perustuen) Aptima HPV assayn tuloksen perusteella ja taudin suhteellinen riski Aptima HPV assayn positiivisen vs. negatiivisen tuloksen perusteella esitetään taulukossa 6 samoin kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin arviot.  $\geq$ CIN2:n suhteellinen riski oli 7,4 (95 % CI: 4,3, 13,0), mikä osoittaa, että naisella, jonka Aptima HPV assayn tulos oli positiivinen, oli 7,4 kertaa yhtä todennäköinen mahdollisuus olla  $\geq$ CIN2 kuin naisella, jonka Aptima HPV assayn tulos oli negatiivinen.  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski oli 12,5 (95 % CI: 4,5, 34,9).

**Taulukko 6:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio:  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset ja suhteelliset riskit Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten perusteella

	Määrittystulos	Aptima HPV Assay N=937		HPV DNA -testi N=863*	
		Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
$\geq$ CIN2	Positiivinen	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatiivinen	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Esiintyvyys (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
$\geq$ CIN3	Positiivinen	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatiivinen	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Esiintyvyys (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 74 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

Taudin absoluuttiset ja suhteelliset riskiarviot ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3, kaikkien biopsioiden arviointiin perustuen) Aptima HPV assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin osalta esitetään ikäryhmittäin taulukossa 7.

**Taulukko 7:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio:  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset ja suhteelliset riskit Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten perusteella ikäryhmittäin

	Ikä	Määrittelytulokset	Aptima HPV Assay N=937		HPV DNA -testi N=863*	
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
$\geq$ CIN2	21–29 vuotta		N=415		N=389	
		Positiivinen	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatiivinen	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Esiintyvyyys (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30–39 vuotta		N=261		N=238	
		Positiivinen	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Negatiivinen	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Esiintyvyyys (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	$\geq$ 40 vuotta		N=261		N=236	
		Positiivinen	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Negatiivinen	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Esiintyvyyys (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
$\geq$ CIN3	21–29 vuotta		N=415		N=389	
		Positiivinen	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Ei laskettavissa
		Negatiivinen	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Esiintyvyyys (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30–39 vuotta		N=261		N=238	
		Positiivinen	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Negatiivinen	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Esiintyvyyys (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	$\geq$ 40 vuotta		N=261		N=236	
		Positiivinen	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Negatiivinen	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Esiintyvyyys (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 74 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapöytänäytettä ei ollut riittävä määrä.

## NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesyttologianäytteillä alkuarvioinnissa

Yhteensä NILM-sytologiatuloksia oli 11 644 naisella, jotka osallistuivat NILM-tutkimukseen, näistä 773 naista keskeyttivät. Loput 10 871 naista täyttivät testauskriteerit Panther System -järjestelmällä. Yhdellätoista naisella oli puuttuvia näytteitä ja heidät poissuljettiin Aptima HPV Assayn alkuarvioinnista Panther System -järjestelmällä. Jäljelle jääneet 10 860 arvioitavaa naista olivat 30-vuotiaita tai sitä vanhempia ja heillä oli sekä NILM-sytologiatulokset että Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen. Panther System -järjestelmällä saadun positiivisen Aptima HPV assayn tuloksen omaavista 512 naisesta 284 naiselle tehtiin kolposkopia alkuarvioinnissa. Negatiivisen Aptima HPV assayn tuloksen omaavista 10 348 naisesta 580 naiselle tehtiin kolposkopia alkuarvioinnissa. Kahdellakymmenellä (20) naisella oli ≥CIN2 ja yhdellätoista (11) oli ≥CIN3; 798 naisella oli normaali/CIN1-histologia, 46 naisella oli määrittämätön taudin tila. Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmällä yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella alkuarvioinnissa esitetään taulukossa 8.

**Taulukko 8:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulokset yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella alkuarvioinnissa

Aptima HPV Assayn tulos*	HPV DNA -testi	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
		Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	Positiivinen	11	211	12	4	7	2	247
Positiivinen	Negatiivinen	2	19	0	0	0	1	22
Positiivinen	Ei tulosta***	2	12	1	0	0	0	15
Negatiivinen	Positiivinen	10	170	7	2	1	0	190
Negatiivinen	Negatiivinen	20	353	9	2	0	0	384
Negatiivinen	Ei tulosta***	1	4	0	1	0	0	6
<b>Yhteensä</b>		46	769	29	9	8	3****	864

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*46 tutkittavaa osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: biopsiapotilasnäytteiden määritettiin olevat riittämättömät (n=29), biopsianäytteitä ei otettu (n=15) ja biopsianäytteet hukattiin (n=2).

\*\*\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 21 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

\*\*\*\*Kolmella naisella oli adenokarsinooma in situ (AIS).

Yhteensä 10 042 naisella oli vahvistamaton (mukaan lukien määrittämätön) taudin tila alkuarvioinnissa (taulukko 9). Koska kolposkopiaan lähetettiin vain ne satunnaisesti valitut naiset, joilla oli negatiivinen tulos sekä Aptima HPV assayssa Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen että kaupallisesti saatavana olevassa HPV DNA -testissä, tässä ryhmässä olevien vahvistamattoman taudin tilan omaavien naisten määrä oli suuri (96,6 %). Tämän varmennusharhan säätämiseen käytettiin imputaatiomenetelmää, jolla arvioitiin niiden naisten määrän arvio, joiden tauti olisi tunnistettu, jos kaikille naisille olisi tehty kolposkopia. Sekä varmennusharhasäädetyt suorituskykyarviot että säätämättömät suorituskykyarviot vahvistetun taudin tilan alkuarvioinnissa omaavalta 818 naiselta esitetään.

**Taulukko 9:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten arvioitavien NILM-naisten luokitus, taudin tila ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) ja taudin varmennustila

Aptima HPV Assayn tulos*		HPV DNA -testi	Naisia yhteensä	Varmistettu taudin tila: $\geq$ CIN2		Varmistettu taudin tila: $\geq$ CIN3		Varmistamaton taudin tila
Panther System -järjestelmä	Tigris DTS System -järjestelmä			Sairaant naiset ( $\geq$ CIN2)	Ei-sairaant naiset (<CIN2)	Sairaant naiset ( $\geq$ CIN3)	Ei-sairaant naiset (<CIN3)	Naiset, joiden taudin tila tuntematon (% tuntematon)
Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen	313	13	189	9	193	111 (35,5 %)
Positiivinen	Positiivinen	Negatiivinen	37	1	18	1	18	18 (48,6 %)
Positiivinen	Positiivinen	Ei tulosta**	22	0	13	0	13	9 (40,9 %)
Positiivinen	Negatiivinen	Positiivinen	70	0	34	0	34	36 (51,4 %)
Positiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen	60	0	1	0	1	59 (98,3 %)
Positiivinen	Negatiivinen	Ei tulosta**	10	0	0	0	0	10 (100 %)
Negatiivinen	Positiivinen	Positiivinen	46	0	33	0	33	13 (28,3 %)
Negatiivinen	Positiivinen	Negatiivinen	113	1	41	0	42	71 (62,8 %)
Negatiivinen	Positiivinen	Ei tulosta**	8	0	4	0	4	4 (50,0 %)
Negatiivinen	Negatiivinen	Positiivinen	236	3	144	1	146	89 (37,7 %)
Negatiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen	9354	1	321	0	322	9032 (96,6 %)
Negatiivinen	Negatiivinen	Ei tulosta**	591	1	0	0	1	590 (99,8 %)
<b>Yhteensä</b>			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5 %)

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 631 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapöytäselästä ei ollut riittävä määrä.

Säädetty  $\geq$ CIN2- ja  $\geq$ CIN3- esiintyvyys naisilla NILM-sytologiatuloksissa oli vastaavasti 0,9 % ja 0,4 %. Säädetyt absoluuttiset ja suhteelliset riskiarviot  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen alkuarvioinnissa esitetään taulukossa 10.  $\geq$ CIN2:n säädetty suhteellinen riski oli 7,5 (95 % CI: 2,1, 26,3), mikä osoittaa, että naisella, jonka Aptima HPV assayn tulos oli positiivinen, on 7,5 kertaa yhtä todennäköinen mahdollisuus olla  $\geq$ CIN2 kuin naisella, jonka Aptima HPV assayn tulos oli negatiivinen.  $\geq$ CIN3:n säädetty suhteellinen riski oli 24,9 (95 % CI: 2,0, 307,0). Säättämättömät absoluuttiset ja suhteelliset riskit  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen alkuarvioinnissa yleensä esitetään taulukossa 11 ja ikäryhmittäin taulukossa 12.

**Taulukko 10:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio:  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset ja suhteelliset riskit Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten perusteella alkuarvioinnissa (varmennusharhasäädetyt arviot)

	Määrittystulos	Aptima HPV Assay		HPV DNA -testi	
		Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
$\geq$ CIN2	Positiivinen	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatiivinen	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Esiintyvyys (%)	0,9		0,9	
$\geq$ CIN3	Positiivinen	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatiivinen	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Esiintyvyys (%)	0,4		0,4	

**Taulukko 11:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio:  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset ja suhteelliset riskit Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten perusteella alkuarvioinnissa (säättämättömät arviot)

	Määrittystulos	Aptima HPV Assay N=818		HPV DNA -testi N=800*	
		Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
$\geq$ CIN2	Positiivinen	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatiivinen	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Esiintyvyys (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq$ CIN3	Positiivinen	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatiivinen	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Esiintyvyys (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 18 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävää määrää.

**Taulukko 12:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio:  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset ja suhteelliset riskit Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin tulosten perusteella ikäryhmittäin alkuarvioinnissa (säättämättömät arviot)

	Ikä	Määrittystulos	Aptima HPV Assay N=818		HPV DNA -testi N=800*	
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
$\geq$ CIN2	30–39 vuotta		N=383		N=376	
		Positiivinen	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatiivinen	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Esiintyvyyys (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	$\geq$ 40 Vuotta		N=435		N=424	
		Positiivinen	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
Negatiivinen		1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0,4 (1/223) (0,0, 1,8)			
Esiintyvyyys (%)		2,5 (11/435)		2,4 (10/424)		
$\geq$ CIN3	30–39 vuotta		N=383		N=376	
		Positiivinen	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Negatiivinen	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Esiintyvyyys (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	$\geq$ 40 vuotta		N=435		N=424	
		Positiivinen	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Ei laskettavissa	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Ei laskettavissa
Negatiivinen		0,0 (0/319) (0,0, 0,8)	0,0 (0/223) (0,0, 1,1)			
Esiintyvyyys (%)		1,1 (5/435)		1,2 (5/424)		

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 18 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapöytäselvitystä ei ollut riittävä määrä.

Säädetyt kliiniset Aptima HPV assayn suorituskykyarviot mukaan lukien herkkyys, spesifisyys, PPV ja NPV  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n tunnistamiseen alkuarvioinnissa esitetään taulukossa 13, samoin kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin arviot. Säätämättömät kliiniset suorituskykyarviot esitetään taulukossa 14. Aptima HPV assaylla ja kaupallisesti saatavana olevalla HPV DNA -testillä oli samanlainen herkkyys, kun taas Aptima HPV assayn spesifisyys oli merkittävästi korkeampi (ei-päällekkäiset 95 %:n CI). Aptima HPV assayn prediktivisen arvon arviot olivat kliinisesti asiaankuuluvia ja samanlaisia kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin. NPVt olivat samanlaiset lukuunottamatta  $\geq$ CIN2:n tunnistamista ja Aptima HPV assayn PPV oli hieman korkeampi kuin kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin (4,5 % vs. 3,7 %).

**Taulukko 13:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin suorituskyky  $\geq$ CIN2- ja  $\geq$ CIN3-tunnistuksessa alkuarvioinnissa (varmennusharhasäädetyt arviot)

	Suorituskyky	Aptima HPV Assay		HPV DNA -testi	
		Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
$\geq$ CIN2	Herkkyys (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spesifisyys (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Esiintyvyys (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Herkkyys (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spesifisyys (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Esiintyvyys (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	



**Taulukko 14:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn ja HPV DNA -testin suorituskyky ≥CIN2- ja ≥CIN3-tunnistuksessa alkuarvioinnissa (säättämättömät arviot)

	Suorituskyky	Aptima HPV Assay N=818		HPV DNA -testi N=800*	
		Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
≥CIN2	<b>Herkkyys (%)</b>	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	<b>PPV (%)</b>	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	<b>NPV (%)</b>	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	<b>Esiintyvyys (%)</b>	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥CIN3	<b>Herkkyys (%)</b>	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	<b>Spesifisyys (%)</b>	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	<b>PPV (%)</b>	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	<b>NPV (%)</b>	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	<b>Esiintyvyys (%)</b>	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 18 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapitolasnäytettä ei ollut riittävää määrää.

Aptima HPV Assayn Panther-järjestelmässä ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin suora vertailu osoittaa samanlaista herkkyyttä ja tilastollisesti merkittävää Aptima HPV assayn parempaa spesifisyyttä verrattuna kaupallisesti saatavana olevaan HPV DNA -testiin ≥CIN2:n tunnistamisessa, kuten todellisten positiivisten ja virheellisten positiivisten lukujen suhde osoittaa (vastaavasti taulukossa 15 ja taulukossa 16).

**Taulukko 15:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Todellisten positiivisten lukujen suhde (Aptima HPV Assay/HPV DNA -testi) naisilla, joilla on ≥CIN2 alkuarvioinnissa (säättämättömät arviot)

		HPV DNA -testi		Yhteensä
		Positiivinen	Negatiivinen	
Aptima HPV Assay	<b>Positiivinen</b>	13	1	14 (73,7 %)
	<b>Negatiivinen</b>	3	2	5
	<b>Yhteensä</b>	16 (84,2 %)	3	19
<b>Todellisten positiivisten lukujen suhde = 0,88 (14/16) (95 % CI: 0,65, 1,10)</b>				

**Taulukko 16:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Virheellisten positiivisten lukujen suhde (Aptima HPV Assay/HPV DNA -testi) naisilla, joilla on  $<$ CIN2 alkuarvioinnissa (säättämättömät arvot)

	HPV DNA -testi		Yhteensä	
	Positiivinen	Negatiivinen		
Aptima HPV Assay	Positiivinen	223	19	242 (31,0 %)
	Negatiivinen	177	362	539
	Yhteensä	400 (51,2 %)	381	781
Virheellisten positiivisten lukujen suhde = 0,61 (242/400) (95 % CI: 0,55, 0,66)				

### Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta Aptima HPV Assayn kliininen tehokkuus Panther System -järjestelmässä kolmen vuoden seurannan jälkeen

Seurantavaiheeseen soveltuvia 30-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia joilla oli NILM-sytologiatulokset ja validit Aptima HPV Assay -tulokset Panther System -järjestelmällä alkuarvioinnissa oli 10 843. Naisista joilla ei oltu todettu  $\geq$ CIN2, 67,0% (7 247/10 823) suoritti vuoden 1, 60,3% (6 517/10 814) vuoden 2 ja 58,7% (6 339/10 807) vuoden 3 PAP-seurantakäynnin. Kokonaisuudessaan 58,8% (6 375/10 843) naisista läpäisi tutkimuksen (heillä oli  $\geq$ CIN2 alkuarvioinnissa tai seurannan aikana, ja/tai he tekivät vaaditut käynnit).

Näistä 10 843 arviointikelpoisesta naisesta 511:lla (4,7%) oli positiivinen Aptima HPV Assay -tulos Panther System -järjestelmällä alkuarvioinnissa. Näistä 511 naisesta 255:lla (49,9%) oli joko positiivinen tai negatiivinen kolmen vuoden tautitila perustuen sytologia- tai kolposkopia/biopsiatuloksiin. Jäljelle jääneillä 10 322 naisella oli negatiivinen Aptima HPV Assay -tulos Panther System -järjestelmällä alkuarvioinnissa. Näistä 10 322 naisesta 5 946:lla (57,5%) oli joko positiivinen tai negatiivinen kolmen vuoden tautitila. Niistä 6 201 naisesta joilla oli kolmen vuoden tautitila, 47 naisella oli  $\geq$ CIN2, mukaan lukien 23 joilla  $\geq$ CIN3; 6 154 naisella oli yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin arvioima normaali/CIN1. Alkuarvioinnin tulokset Aptima HPV Assaylla Panther System -järjestelmässä ja kaupallisesti saatavilla olevalla HPV DNA-testillä, sekä kolmen vuoden tautitila (sisältäen alku- ja seurantaarvioinnin) yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin mukaan on esitetty taulukko 17.

**Taulukko 17:** NILM  $\geq$  30 vuotiaassa väestössä: Naisten luokittelu seurantavaiheeseen soveltuviksi alkuarvioinnin Aptima HPV Assay -tulosten, alkuarvioinnin HPV DNA-testitulosten ja alkuarvioinnin ja seurantavaiheiden aikana määritetyn tautitilan ( $\geq$ CIN2,  $\geq$ CIN3, toteamaton) mukaan

Aptima HPV Assay -tulos	HPV DNA -testi	Naisia yhteensä	Todettu tautitila: $\geq$ CIN2		Todettu tautitila: $\geq$ CIN3		Toteamaton tautitila	
			Sairastuneet naiset ( $\geq$ CIN2)	Ei-sairastuneet naiset ( $<$ CIN2)	Sairastuneet naiset ( $\geq$ CIN2)	Ei-sairastuneet naiset ( $<$ CIN2)	Kadonneet seurannan aikana	Määrittelemätön*
Positiivinen	Positiivinen	382	23	171	16	178	167	21
Positiivinen	Negatiivinen	97	1	48	1	48	44	4
Positiivinen	Ei tulosta**	32	2	10	1	11	17	3
Negatiivinen	Positiivinen	281	5	129	2	132	130	17
Negatiivinen	Negatiivinen	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negatiivinen	Ei tulosta**	599	1	320	0	321	264	14
<b>Yhteensä</b>		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

\*Naiset joiden sytologiatestitulokset olivat epänormaalit seurannan aikana ja joilla ei ollut sen jälkeistä yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta, ja naiset joiden sytologia viimeisellä käynnillä ei ollut riittävä. 174 naista joiden tautitila oli määrittelemätön, suoritti seurannan ohjeiden mukaan.

\*\*631 naista joiden Aptima HPV Assay -tuloksille ei ollut HPV DNA-testituloksia johtuen pääasiassa liian pienestä sytologianäytteestä.

Kolmen vuoden kumulatiivinen tautiriski ( $\geq$ CIN2 and  $\geq$ CIN3) perustuu Kaplan-Meier arvioon (elinaikataulukkoanalyysi) ja sisältää taudit jotka on todettu alkuarvioinnissa tai seurannassa. Naiset joilla oli jokin merkki taudista (ASC-US tai vakavammat sytologiatulokset) mutta ei yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta sisällytettiin analyysiin käyttämällä moni-impulointimenetelmää niiden naisten lukumäärän ennustamiseksi, joilta tauti olisi todettu, mikäli he olisivat menneet kolposkopiaan.

Kolmen vuoden kumulatiivinen absoluuttinen ja relatiivinen riskiarvio  $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3 toteamiselle on esitetty taulukko 18.

**Taulukko 18:** NILM  $\geq$  30 vuotiaassa väestössä: Kolmen vuoden kumulatiivinen absoluuttinen ja relatiivinen  $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3 riski\* tuloksille Aptima HPV Assaysta ja HPV DNA-testistä alkuarvioinnissa

	Testitulokset	Aptima HPV Assay		HPV DNA-testi	
		Absoluuttinen riski (95% CI)	Relatiivinen riski (95% CI)	Absoluuttinen riski (95% CI)	Relatiivinen riski (95% CI)
$\geq$ CIN2	Positiivinen	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatiivinen	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Esiintyvyys (%)	0,68		0,68	
$\geq$ CIN3	Positiivinen	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatiivinen	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Esiintyvyys (%)	0,34		0,35	

\*Kolmen vuoden kumulatiivinen riskit säädettynä muiden mahdollisten harhojen varalta olivat samankaltaiset tässä taulukossa oleviin riskeihin nähden. Johtuen odotetuista eroista riskeissä vuosina 1 ja 2 kahdelle naisryhmälle seurantatutkimuksessa (ne joilla oli kolposkopia alkuarvioinnissa ja ne joilla ei ollut kolposkopiaa alkuarvioinnissa), ilmoitettiin ainoastaan kolmen vuoden kumulatiivinen riski ryhmille yhdessä.

Kolmen vuoden kumulatiivinen  $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3 esiintyvyys naisilla joilla NILM-sytologiatulokset alkuarvioinnissa olivat järjestyksessä 0,68% ja 0,34%. Relatiivinen  $\geq$ CIN2 riski oli 24,45 (95% CI 13,85, 43,15), mikä indikoi että naisella joka on Aptima HPV Assay positiivinen Panther System -järjestelmällä oli 24,45 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2 todennäköisyys kuin naisella joka on Aptima HPV Assay negatiivinen. Relatiivinen  $\geq$ CIN3 riski oli 57,11 (95% CI: 21,09, 154,62).

## Aptima HPV Assayn kliininen suorituskyky SurePath-nestesytologianäytteillä

SurePath-nestesytologianäytteet kerättiin kanadalaisilta naisilta (n=558), jotka oli lähetetty seurantaan yhden tai useamman poikkeavan papakokeen, HPV-infektion tai jonkin muun syyn johdosta. Kustakin potilasnäytteestä siirrettiin alikvootti (0,5 ml) Aptima-näytteensiirtoputkeen ja se käsiteltiin sitten Aptima-siirtonesteellä. Kunkin potilasnäytteen yksi replikaatti testattiin Aptima HPV assaylla. Erillinen alikvootti (1 ml) kustakin potilasnäytteestä erotettiin arviointia varten kaupallisesti saatavana olevalla HPV PCR -testillä. Taudin tunnistamisen kliininen herkkyys (määritettynä  $\geq$ CIN3:n histologisena tuloksena) laskettiin sekä Aptima HPV assayn että HPV PCR -testin osalta ja tulokset esitetään taulukossa 19, sekä positiiviset että negatiiviset prediktiviset arvot.

**Taulukko 19:** Aptima HPV Assayn ja HPV PCR -testin suorituskyky  $\geq$ CIN3:n tunnistamisessa

Suorituskyky	Aptima HPV Assay N=558		HPV PCR -testi N=558	
	Arvio	(95 % CI)	Arvio	(95 % CI)
<b>Herkkyys (%)</b>	89,3 (25/28)	(72,8 - 96,3)	89,3 (25/28)	(72,8 - 96,3)
<b>Spesifisyys (%)</b>	58,7 (311/530)	(54,4 - 62,8)	49,1 (260/530)	(44,8 - 53,3)
<b>PPV (%)</b>	10,2 (25/244)	(8,4 - 11,7)	8,5 (25/295)	(7,0 - 9,5)
<b>NPV (%)</b>	99,0 (311/314)	(97,6 - 99,8)	98,9 (260/263)	(97,2 - 99,7)
<b>Esiintyvyys (%)</b>	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

## Aptima HPV -määrittelyn suorituskyky kohdunkaulannäytteiden näytteenotto- ja siirtonäytteillä

Paritettuja ThinPrep-nestesytologianäytteitä ja Aptima CSCT -pakkauksen näytteitä otettiin 735 tutkittavalta. Yksi millilitra (1,0 mL) jokaista ThinPrep-nestesytologianäytettä laimennettiin 2,9 mL:aan Aptima-näytteensiirtoainetta, ja yksi rinnakkaisnäyte testattiin Aptima HPV -määrittelyllä Tigris DTS -järjestelmässä. Kunkin CSCT-näytteen yksi rinnakkaisnäyte testattiin Aptima HPV -määrittelyllä. Aptima HPV -määrittelyn prosentuaalinen yhdenmukaisuus ThinPrep-nestesytologianäytteen ja CSCT-näytteen välillä määritettiin, ja tulokset esitetään kohdassa taulukko 20.

Prosentuaalinen positiivinen yhdenmukaisuus oli 95,9 % (95 %:n LV: 92,6–97,8); prosentuaalinen negatiivinen yhdenmukaisuus oli 95,5 % (95 %:n LV: 93,3–97,0) ja kokonaisyhdenmukaisuus oli 95,6 % (95 %:n LV: 93,9–96,9). Vahva korrelaatio havaittiin nestesyto- ja siirtopakkausnäytteiden välillä (kappa = 0,90).

**Taulukko 20:** Tigris DTS -järjestelmällä Aptima HPV -määrittelyä testatuista ThinPrep-nestesyttologianäytteistä ja Aptiman kohdunkaulan näytteenotto- ja siirtopakkauksen näytteistä saatujen tulosten kokonaisyhdenmukaisuus

		ThinPrep-nestesyttologianäyte		Yhteensä
		Positiivinen	Negatiivinen	
Aptima CSCT -pakkauksen näyte	Positiivinen	234	22	256
	Negatiivinen	10	469	479
	<b>Yhteensä</b>	244	491	735

Positiivinen yhdenmukaisuus = 95,9 % (92,6–97,8)

Negatiivinen yhdenmukaisuus = 95,5 % (93,3–97,0)

Kokonaisyhdenmukaisuus = 95,6 % (93,9–96,9)

Kappakerroin = 0,90

Korkean riskin HPV-positiiviset ja korkean riskin HPV-negatiiviset kliiniset potilasnäytteet, jotka otettiin sekä seulontakäynnillä (rutiinikäynti) että lähetekäynnillä (kolposkopiakäynti) populaatioilta Aptima CSCT -tarvikesarjalla, testattiin Aptima HPV assaylla Panther System- ja Tigris DTS System -järjestelmillä käyttäen kahta eri reagenssierää. Yhtäpitävyys Panther System- ja Tigris DTS System -järjestelmien välillä CSCT-potilasnäytteiden osalta esitetään taulukossa 21.

CSCT-potilasnäytteiden osalta yleinen yhtäpitävyys Panther System- ja Tigris DTS System -järjestelmien välillä oli > 98 %, kuten taulukossa 21 on esitetty. Yhteensä 632 testatusta kliinisestä potilasnäytteestä 69 potilasnäytettä oli CIN2+ ja 38 potilasnäytettä CIN3+. Aptima HPV assayn herkkyys CIN2+:n tunnistamisessa oli 97,1 % (95 % C.I. 90,0–99,2 %) Panther System -järjestelmällä ja 98,6 % (95 % C.I. 92,2–99,7) Tigris DTS System -järjestelmällä. CIN3+-tunnistuksen herkkyys oli 100 % (C.I. 90,8–100 %) sekä Panther System- että Tigris DTS System -järjestelmillä.

**Taulukko 21:** Aptima HPV Assayn tulosten yhtäpitävyys Panther System- ja Tigris DTS System -järjestelmillä testatuista Aptima CSCT -potilasnäytteistä

		Tigris DTS System -järjestelmä		Yhteensä
		Positiivinen	Negatiivinen	
Panther System -järjestelmä	Positiivinen	490	3	493
	Negatiivinen	9	130	139
	<b>Yhteensä</b>	499	133	632

Yleinen yhtäpitävyys = 98,1 % (C.I. 96,7–98,9)

Positiivinen yhtäpitävyys = 98,2 % (C.I. 96,6–99,0)

Negatiivinen yhtäpitävyys = 97,7 % (C.I. 93,6–99,2)

## Analyttinen herkkyys

Tunnistusraja (limit of detection, LOD) kliinisessä raja-arvossa on HPV RNA:n positiivisen tuloksen antava pitoisuus (kliinisen raja-arvon yläpuolella) 95 % ajasta. Aptima HPV assayn tunnistusraja määritettiin testaamalla *in vitro* -transkriptien (IVT) laimennuspaneeleja kaikkien 14 korkean riskin genotyypin osalta ja 4 HPV-infektoidun solulinjan: SiHa, HeLa, MS751 ja ME180 (ATCC, Manassas, Virginia) osalta. IVT-paneelien osalta näytteesiirtoaine terästettiin IVT-transkriptien eri pitoisuuksilla ja laimennettiin sitten erillisillä negatiivisilla ThinPrep-nestesyttologianäytteillä ennen testaamista. HPV-infektoidujen solupaneelien osalta HPV-negatiivisten ThinPrep-nestesyttologianäytteiden yhdistelmiä terästettiin HPV-infektoiduilla soluilla eri pitoisuuksilla ja sitten laimennettiin näytteesiirtoaineella ennen testaamista. Kutakin kopiotasoa testattiin kolmekymmentä replikaattia kummallakin reagenssierällä, yhteensä 60 replikaattia. Testit tehtiin 17 päivän aikana 1–12 ajoa päivää kohti ja 5 tietyn

genotyypin ja pitoisuuden replikaattia testattiin kussakin ajossa. 95 %:n tunnistusraja laskettiin Probit-regressioanalyysillä kunkin laimennuspaneelin positiivisista tuloksista.

Probit-analyysin tulokset (taulukossa 22) osoittavat, että HPV-tyypeillä 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 ja 68 oli 95 %:n tunnistusrajat alle 100 kopiota/reaktio, ja tyypeillä 52, 58 ja 66 oli 95 % tunnistusrajat 100–500 kopion/reaktion välillä. Neljän testatun solulinjan tunnistusraja oli 95 % alle 1 solu/reaktio.

**Taulukko 22:** Tunnistusraja Aptima HPV Assayn kliinisessä raja-arvossa

Kohde	Tunnistusraja* (95 % CI)
HPV 16	49,4 (37,1 - 73,0)
HPV 18	44,0 (34,4 - 62,1)
HPV 31	32,5 (23,2 - 52,1)
HPV 33	67,5 (48,8 - 106,2)
HPV 35	32,7 (23,6 - 51,4)
HPV 39	20,9 (16,3 - 29,5)
HPV 45	37,1 (27,9 - 54,7)
HPV 51	51,1 (36,3 - 83,9)
HPV 52	410,2 (310,7 - 595,1)
HPV 56	59,4 (46,7 - 81,5)
HPV 58	124,1 (90,7 - 190,1)
HPV 59	81,1 (61,9 - 116,6)
HPV 66	118,5 (83,2 - 202,0)
HPV 68	22,4 (17,1 - 32,4)
SiHa	0,25 (0,19 - 0,36)
HeLa	0,11 (0,09 - 0,14)
ME180	0,10 (0,08 - 0,16)
MS751	0,17 (0,14 - 0,25)

\*Kopioita reaktiota kohti *in vitro* -transkriptien osalta ja solua reaktiota kohti solulinjojen osalta

## Määrittelyn tarkkuus

Aptima HPV assayn tarkkuus arvioitiin kahdessa tutkimuksessa käyttämällä samaa 20 jäsenen paneelia. Tutkimus 1 tehtiin 3 tutkimuspaikassa, 2 ulkoisessa ja 1 sisäisessä, ja tutkimus 2 tehtiin omassa toimipaikassa. Paneelissa oli 13 HPV-positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajan pitoisuuksilla tai sitä korkeammilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $\geq 95\%$ ), 3 HPV-positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajaa alhaisemmilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $>0\% - <25\%$ ) ja 4 HPV-negatiivista jäsentä. HPV-positiiviset paneelin jäsenet valmistettiin terästäväällä ne *in vitro* RNA -transkripteilla (IVT) PreservCyt-liuoksella laimennettuun näytteensiirtoaineeseen (Specimen Transport Media, STM) tai terästäväällä HPV-infektoidut viljellyt solut (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia) yhdistettyihin negatiivisiin, näytteensiirtoaineella laimennettuihin ThinPrep-nestesytologianäytteisiin. HPV-negatiiviset paneelin jäsenet valmistettiin PreservCyt-liuoksella tai näytteensiirtoaineella laimennetuilla yhdistetyillä negatiivisilla ThinPrep-nestesytologianäytteillä.

Tutkimuksessa 1 kussakin 3 testauspaikassa (1 instrumentti tutkimuspaikkaa kohti) 2 käyttäjää teki 2 Aptima HPV assayn työlisteriä päivää kohti (1 kutakin reagenssierää) 3 päivän ajan. Kukin työlisteri sisälsi 3 replikaattia kutakin uusittavuuspaneelin jäsentä. Satakahdeksan (108) erillistä näyteputkea testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (3 tutkimuspaikkaa x 1 instrumentti x 2 käyttäjää x 2 erää x 3 työlisteriä x 3 replikaattia). Tutkimuksessa 2 testaus tehtiin omassa toimipaikassa 13 päivän aikana ja yhteensä 162 reaktiota testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (1 tutkimuspaikka x 3 instrumenttia x 3 käyttäjää x 3 erää x 2 työlisteriä x 3 replikaattia).

Paneelin jäsenet kuvataan taulukossa 23a (paneelin jäsenet, joiden odotetaan tuottavan positiiviset tulokset) ja taulukossa 23b (paneelin jäsenet, joiden odotetaan tuottavan negatiiviset tulokset) sekä yhteenveto yhtäpitävyydestä odotettujen tulosten ja analyysin S/CO-arvojen kanssa S/CO-jakauman prosentteilla 2,5, 50 ja 97,5. Analyysin S/CO:n vaihtelevuus niiden paneelin jäsenten osalta, joiden odotettiin tuottavan positiivisen tuloksen, esitetään taulukossa 24 tutkimuksen 1 osalta ja taulukossa 25 tutkimuksen 2 osalta.

**Taulukko 23a:** Aptima HPV Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus, positiivinen yhtäpitävyys ja analyytin S/CO-arvojen prosenttijakauma odotetun positiivisen tuloksen antavien paneelin jäsenten osalta

Testisarjan kuvaus (kopiota tai soluja/ reaktio)	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)			Tutkimus 2 (1 testauspaikka)				
	Positiivisen yhdenmukaisuuden % (95 %-n LV)	Analyytin S/CO Prosenttipiste			Positiivisen yhdenmukaisuuden % (95 %-n LV)	Analyytin S/CO Prosenttipiste		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
Vahvasti HPV- positiivinen kliininen näyte 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
Vahvasti HPV- positiivinen kliininen näyte 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1 830 kopiota)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1 550 kopiota)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
Heikosti HPV- positiivinen kliininen näyte 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
Heikosti HPV- positiivinen kliininen näyte 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
Heikosti HPV- positiivinen kliininen näyte 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
Heikosti HPV- positiivinen kliininen näyte 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 kopiota)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 kopiota)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751-solut (0,63 solua)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa-solut (0,35 solua)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa-solut (0,90 solua)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = in vitro -transkripti

\*Odotettu positiivisen yhdenmukaisuuden %-arvo oli noin 95 %; sen havaittiin olevan alhaisempi mahdollisesti testisarjan jäsenen valmistukseen liittyvän vaihtelun takia.



**Taulukko 23b:** Aptima HPV Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus, negatiivinen yhtäpitävyys ja analyytin S/CO-arvojen prosenttijakauma odotetun negatiivisen tuloksen antavien paneelin jäsenten osalta

Testisarjan kuvaus (kopioita tai soluja/ reaktio)	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)			Tutkimus 2 (1 testauspaikka)				
	Negatiivisen yhdenmukaisuuden % (95 %:n LV)	Analyytin S/CO Prosenttipiste			Negatiivisen yhdenmukaisuuden % (95 %:n LV)	Analyytin S/CO Prosenttipiste		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
<b>MS751-solut (0,005 solua)</b>	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
<b>SiHa-solut (0,008 solua)</b>	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
<b>HeLa-solut (0,02 solua)</b>	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
<b>HPV-negatiivinen kliininen näyte 1</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
<b>HPV-negatiivinen kliininen näyte 2</b>	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
<b>PreservCyt-liuos 1</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
<b>PreservCyt-liuos 2</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

**Taulukko 24:** Aptima HPV Assayn tarkkuustutkimus 1: Signaalin vaihtelevuus odotetun positiivisen tuloksen antavien paneelin jäsenten osalta

Paneelin kuvaus (kopioita tai soluja/reaktio)	n	Keskimää- räinen S/CO	Instrumenttien välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV korkea positiivinen kliininen näyte 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
HPV korkea positiivinen kliininen näyte 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 IVT (1830 kopiota)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18 IVT (1550 kopiota)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 IVT (183 kopiota)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18 IVT (155 kopiota)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751-solut (0,63 solua)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa-solut (0,35 solua)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa-solut (0,90 solua)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = variaatiokerroin; IVT = in vitro -transkripti; SD = keskihajonta

\*Kahdellatoista näytteellä oli invalidi Aptima HPV assayn tulos (1 HPV korkea positiivinen kliininen näyte 1, 1 HPV korkea positiivinen kliininen näyte 2, 1 HPV 16 IVT (1830 kopiota), 1 HPV 18 IVT (1550 kopiota), 1 HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 1, 6 HPV 16 IVT (183 kopiota) ja 1 SiHa-solut (0,90 solua)).

**Huomautus:** Joistakin tekijöistä johtuva vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista. Tämä voi tapahtua, jos noista tekijöistä johtuva vaihtelu on hyvin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonta ja vaihtelukerroin näytetään 0:n muodossa.

**Taulukko 25:** Aptima HPV Assayn tarkkuustutkimus 2: Signaalin vaihtelevuus odotetun positiivisen tuloksen antavien paneelin jäsenten osalta

Paneelin kuvaus (koppioita tai soluja/reaktio)	n	Keskimääräinen S/CO	Instrumenttien välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV korkea positiivinen kliininen näyte 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
HPV korkea positiivinen kliininen näyte 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 IVT (1830 kopiota)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18 IVT (1550 kopiota)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 IVT (183 kopiota)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18 IVT (155 kopiota)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751-solut (0,63 solua)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa-solut (0,35 solua)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa-solut (0,90 solua)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = variaatiokerroin; IVT = in vitro -transkripti; SD = keskihajonta

\*Kaudella näytteellä oli invalidi Aptima HPV assayn tulos (1 HPV korkea positiivinen kliininen näyte 1, 1 HPV 16 IVT (1830 kopiota), 1 HPV alhainen positiivinen kliininen näyte 3, 3 HPV 18 IVT (155 kopiota)).

**Huomautus:** Joistakin tekijöistä johtuva vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista. Tämä voi tapahtua, jos noista tekijöistä johtuva vaihtelu on hyvin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonta ja vaihtelukerroin näytetään 0:n muodossa.

## Ristireaktiivisuus

**Huomautus:** Aptima HPV -määrittelyn kanssa mahdollisesti ristireagoivien organismien testaus suoritettiin Tigris DTS -järjestelmällä. Aptima HPV -määrittely otettiin ensimmäisenä käyttöön Tigris DTS -järjestelmässä vuonna 2008. Vuonna 2011 käyttöaiheita laajennettiin, jotta Aptima HPV -määrittelyä voitiin käyttää Panther-järjestelmässä. Panther-järjestelmä on vaihtoehtoinen, Tigris DTS -järjestelmää pienempi instrumenttijärjestelmä. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määrittelyjen täysin automaattiseen monistettujen nukleinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS -järjestelmällä suoritettuja määrittelyjen suorituskykytestejä käytettiin Panther-järjestelmän suorituskyvyn tukena.

Aptima HPV -määrittelyn analyttinen spesifisyys arvioitiin PreservCyt-liuoksella, joka laimennettiin 1:2,9 STM:llä ja johon lisättiin viljeltyjä bakteereja, hiivoja tai sieniä, viljeltyä virusta tai matalariskisen HPV:n *in vitro* -transkriptejä. taulukko 26 esittää organismit ja testipitoisuudet. Tutkimuskriteerit, joiden perusteella arvioitiin mikro-organismien esiintyvyyden

vaikutus määrittelyn spesifisyyteen, perustuivat positiivisuuteen. Ristireaktiivisuutta havaittiin matalariskisten HPV-genotyyppien 26, 67, 70 ja 82 kanssa mutta ei minkään muun testatun organismin kanssa.

**Taulukko 26:** Analyttisen spesifisyyden testisarja: organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta

Organismi	Testi-pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testi-pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
<b>Bakteerit</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae ja Chlamydia trachomatis</i>	2,5 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL 2,3 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6 x 10 <sup>7</sup> CFU/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Fingoldia magna</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL		
<b>Hiiva/prototsoa</b>			
<i>Candida albicans</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> solua/mL
<b>Virukset</b>			
Adenovirus 2	1 x 10 <sup>7</sup> vp/mL	Herpes simplex -virus 1	2,5 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
Sytomegalovirus	5,6 x 10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex -virus 2	5 x 10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
Epstein-Barr-virus	4,3 x 10 <sup>6</sup> vp/mL	SV40	1,2 x 10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL

**Taulukko 26:** Analyyttisen spesifisyyden testisarja: organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta

Organismi	Testi-pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testi-pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
HIV-1	1,0 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL		
<b>Muut kuin kohteena olevat HPV-genotyypit</b>			
HPV 6	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	HPV 61	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 11	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	<b>HPV 67</b>	1 kopio/mL
<b>HPV 26</b>	2,5 kopiota/mL	HPV 69	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 30	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	<b>HPV 70</b>	1 kopio/mL
HPV 34	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	HPV 71	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 42	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	HPV 73	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 43	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	HPV 81	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 44	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	<b>HPV 82</b>	1 kopio/mL
HPV 53	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL	HPV 85	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL
HPV 54	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopiota/mL		

vp = viruspartikkelit; CFU = pesäkkeen muodostavat yksiköt; TCID<sub>50</sub> = kudosisijelmän tartuttava annos 50

**Huomautus:** Lihavointi osoittaa tyyppit, joilla havaitaan ristireaktiivisuutta (positiivisuus > 5 %) testattaessa taulukkoon merkittyjä suuremmilla pitoisuuksilla.

Aptima HPV -määrittelyn analyttinen herkkyys mikro-organismien esiintyessä arvioitiin samalla testisarjalla kuin taulukko 26 esittää, ja siihen lisättiin myös alhaisella pitoisuudella HPV-infektoituja SiHa-soluja (1 solu reaktiota kohti). Tutkimuskriteerit, joiden perusteella arvioitiin mikro-organismien esiintyvyyden vaikutus määrittelyn herkkyyteen, perustuivat positiivisuuteen. Mikään testatuista organismeista ei vaikuttanut Aptima HPV -määrittelyn herkkyyteen.

## Häiritsevät tekijät

**Huomautus:** Aptima HPV -määrittelyä mahdollisesti häiritsevien aineiden testaus suoritettiin Tigris DTS -järjestelmällä. Aptima HPV -määrittely otettiin ensimmäisenä käyttöön Tigris DTS -järjestelmässä vuonna 2008. Vuonna 2011 käyttöaiheita laajennettiin, jotta Aptima HPV -määrittelyä voitiin käyttää Panther-järjestelmässä. Panther-järjestelmä on vaihtoehtoinen, Tigris DTS -järjestelmää pienempi instrumenttialusta. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määrittelyiden täysin automaattiseen monistettujen nukleinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS -järjestelmällä suoritettuja määrittelyjen suorituskykytestejä käytettiin Panther-järjestelmän suorituskyvyn tukena.

Aineita, jotka taulukko 27 esittää, lisättiin yksitellen PreservCyt-liuokseen pitoisuudella 1 % ja 10 % (tilavuus/tilavuus tai paino/tilavuus), ne laimennettiin STM:llä ja testattiin sitten Aptima HPV -määrittelyllä. Kaikki aineet testattiin HPV-infektoitujen viljeltyjen solujen (SiHa, 3 solua/reaktio) kanssa ja ilman niitä. Häiriöitä havaittiin kahdella seitsemästä liukuvoiteesta (nämä kaksi sisälsivät Polyquaternium 15 -reagenssia), ja yhdellä viidestä sienilääkkeestä (tämä sisälsi tiokonatsolia). Häiriöitä ei havaittu muiden testattujen aineiden kanssa.

**Taulukko 27:** Aineet, jotka testattiin niiden mahdollisen Aptima HPV -määrittelyn häiritsevyyden suhteen

Tuoteryhmä	Tuotemerkki tai -tyyppi	Korkein testattu pitoisuus*, joka ei häirinnyt määrittelyn suorituskykyä
<b>Liukuvoide</b>	KY Sensual Mist	10 % (til./til.)
	KY Warming Jelly	10 % (paino/til.)
	KY Warming Liquid	10 % (til./til.)
	CVS-merkinen Personal Lubricant	10 % (paino/til.)
	Target-merkinen Warming Massage Lotion and Personal Lubricant -voide	10 % (til./til.)
	Astroglide Personal Lubricant	0,3 % (paino/til.) (0,075 %:n (paino/til.) testinäyte)
	Target-merkinen Lubricating Liquid	0,1 % (til./til.) (0,025 %:n (til./til.) testinäyte)
<b>Spermisidi</b>	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10 % (paino/til.)
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10 % (paino/til.)
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10 % (paino/til.)
	Encare Vaginal Contraceptive	10 % (paino/til.)
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10 % (paino/til.)
<b>Sieni-/ kutinalääke</b>	Vagisil Maximum Strength	10 % (paino/til.)
	Monistat Soothing Care	10 % (paino/til.)
	Monistat 3 Combination Pack	10 % (paino/til.)
	Target Brand Tioconazole 1	0,3 % (paino/til.) (0,075 %:n (paino/til.) testinäyte)
	Target Brand Miconazole 3	10 % (paino/til.)
<b>Jäätikkahappo</b>	EMD M/N AX0073-11	10 % (til./til.)
<b>Kokoveri</b>	Kokoveri	10 % (til./til.)

\*Henkilökohtaiset liukuvoiteet, joka sisältävät Polyquaternium 15 -reagenssia.

### ThinPrep 2000 -proessorilla käsitellyt ThinPrep-nestesytologianäytteet ennen sytologiaa ja sytologian jälkeen

Testaus suoritettiin ThinPrep-nesteeseen otettujen kliinisten papanäytteiden ekvivalenssin osoittamiseksi sellaisten alikvoottien kanssa, jotka oli poistettu ennen ThinPrep 2000 -proessorilla käsittelyä ja sen jälkeen. Viisikymmentä (50) esi- ja jälkikäsiteltyä näyteparia testattiin jokaisen kolmen reagenssierän kanssa, ja näin saatiin yhteensä 150 näytejoukkoa. Esi- ja jälkikäsiteltyjen näytteiden välinen kokonaisuhydenmukaisuus oli 96,0 % (95 %:n LV: 91,6–98,2 %). Positiivinen yhdenmukaisuus (käytettäessä jälkikäsiteltyjä näytteitä referenssinä) oli 95,6 % (95 %:n LV: 89,2–98,3 %), ja negatiivinen yhdenmukaisuus oli 96,6 % (95 %:n LV: 88,5–99,1 %). Kappa-kerroin oli 0,92.

## ThinPrep 5000 -prosessorilla käsitellyt ThinPrep-nestesytologianäytteet ennen sytologiaa ja sytologian jälkeen

Testaus suoritettiin PreservCyt-liuoksessa olevien ThinPrep-nestesytologianäytteiden yhdenmukaisuuden määrittämiseksi, kun näytteet testattiin Aptima HPV -määrittämisellä ennen ThinPrep 5000 -prosessorissa käsittelyä ja sen jälkeen. Yhteensä 200 keinotekoista ThinPrep-nestesytologianäytettä (100 HPV-positiivista, 100 HPV-negatiivista) arvioitiin Aptima HPV -määrittämisellä ennen käsittelyä ThinPrep 5000 -prosessorissa ja sen jälkeen. Tutkimus osoitti, että sytologiaa edeltävät ja sytologian jälkeiset näytteet suoriutuivat samantasoisesti kaikilla testatuilla pitoisuuksilla (taulukko 28).

**Taulukko 28:** Sytologiaa edeltävien ja sytologian jälkeisten näytteiden tulokset

		Ennen sytologiaa			
		Positiiviset näytteet (yli C95)		Negatiiviset näytteet (alla C95)	
		HeLa-soluja lisätty pitoisuuteen n. 10 x LoD (95 %:n LV)	HeLa-soluja lisätty pitoisuuteen 1,5–3 x LoD (95 %:n LV)	HeLa-soluja lisätty pitoisuuteen 0,05 x LoD (95 %:n LV)	Ei lisäystä (95 %:n LV)
Sytologian jälkeen	Positiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus	100,0	98,7	0,0	–
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Negatiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus	–	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
<b>Yhteensä</b>		20	80	40	60

LV = luottamusväli

## Genesis-prosessorilla käsitellyt ThinPrep-nestesytologianäytteet ennen sytologiaa ja sytologian jälkeen

Testaus suoritettiin ThinPrep-nesteeseen otettujen kliinisten papanäytteiden ekvivalenssin osoittamiseksi sellaisten alikvoottien kanssa, jotka oli poistettu ennen Genesis-prosessorilla käsittelyä ja sen jälkeen. Jokaisesta käsittelyä edeltävästä näytteestä testattiin kaksi ainutkertaista alikvoottia. Näytteistä, joiden kummankin käsittelyä edeltävän alikvoottin tulokset olivat yhdenmukaisia, käytettiin sitten yhdistettyä käsittelyä edeltävää viitetulosta yhdenmukaisuuden laskemiseksi saman näytteen käsittelyn jälkeisen alikvoottin kanssa. 2 068 näytteellä, joilla oli yhdistelmäviitetulos, kokonaisyhdenmukaisuus käsittelyä edeltävien ja käsittelyn jälkeisten tulosten välillä oli 98,2 % (95 %:n LV: 97,5–98,7 %). Positiivinen yhdenmukaisuus oli 97,9 % (95 %:n LV: 94,7–99,2 %), ja negatiivinen yhdenmukaisuus oli 98,2 % (95 %:n LV: 97,5–98,7 %).

## Viiteluettelo

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sunsum, 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., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. 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. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; **20(8)**:1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; **49(2)**:557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;**129**:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;**125**:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;**23(3)**:513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;**108**:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;**15(5)**:670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;**51**:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;**11(1)**:e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;**16**:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;**54(11)**:2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lyng E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;**28(5)**:419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;**51(11)**:3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlager R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;**221**:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;**53**:2509-16.



26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwongse R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.

## Yhteystiedot ja versiohistoria



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



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

**Australian Sponsor**  
Hologic (Australia & New  
Zealand) Pty Ltd.  
Macquarie Park NSW 2113

Katso maakohtaisen teknisen tuen ja asiakaspalvelun sähköpostiosoite ja puhelinnumero osoitteesta [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Euroopan unionissa laitteeseen liittyen tapahtuvista vakavista vaaratilanteista pitää ilmoittaa valmistajalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas asuu.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris ja liittyvät logot ovat Hologic, Inc. -yhtiön ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä tai rekisteröityjä tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

SurePath ja PrepStain ovat TriPath Imaging, Inc -yhtiön tavaramerkkejä.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa olevat tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

Yksi tai useampi osoitteessa [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents) mainituista US-patenteista saattaa kattaa tämän tuotteen.

©2016-2023 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

AW-22202-1701, versio 001

2023-03

Versiohistoria	Päivämäärä	Kuvaus
AW-22202 versio 001	Maaliskuu 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aptima™ HPV -määrityksen (Panther™-järjestelmä) käyttöohjeen AW-22202 versio 001 on laadittu AW-14517-version 007 pohjalta IVDR-asetuksen vaatimusten täyttämiseksi.</li> <li>Päivitetty käyttötarkoitus poistamalla viittaus käyttöön Tigris DTS -järjestelmässä.</li> <li>Lisätty yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä.</li> <li>Päivitetty EU:n vaaratiedot.</li> <li>Päivitetty seuraavat kohdat: Varoitukset ja varotoimet, Reagenssien säilytystä ja käsittelyä koskevat vaatimukset, Näytteenotto ja näytteiden säilytys, Reagenssit ja toimitetut materiaalit, Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen, Panther-järjestelmän testausmenetelmä, Rajoitukset, Määrityksen toistotarkkuustaulukot, Ristireaktiivisuus ja Lähdeluettelo.</li> <li>Päivitetty yhteystiedot, mukaan lukien EY-edustaja, CE-merkintä, Australian edustajan tiedot ja tekninen tuki.</li> <li>Sisältää sekalaisia tyyli- ja muotoilupäivityksiä.</li> </ul>