

## Test Aptima™ HPV (system Panther™)

Instrukcja użycia  
Do zastosowania w diagnostyce *in vitro*.  
Tylko na eksport poza USA

<b>Informacje ogólne</b> .....	<b>2</b>
Przeznaczenie .....	2
Podsumowanie i objaśnienie testu .....	2
Zasady procedury .....	3
Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej .....	4
Ostrzeżenia i środki ostrożności .....	4
Wymagania dotyczące przechowywania odczynników i postępowania z nimi .....	7
Pobieranie i przechowywanie próbek .....	7
<b>Panther System</b> .....	<b>10</b>
Dostarczone odczynniki i materiały .....	10
Materiały wymagane, ale dostępne osobno .....	11
Ograniczenia .....	18
Procedura testu w systemie Panther System .....	12
Uwagi dotyczące procedury .....	14
<b>Procedury kontroli jakości</b> .....	<b>16</b>
<b>Interpretacja testu</b> .....	<b>17</b>
<b>Ograniczenia</b> .....	<b>18</b>
<b>Oczekiwane wyniki w systemie Panther: Prewalencja mRNA HPV wysokiego ryzyka</b> .....	<b>20</b>
<b>Charakterystyka działania systemu Panther System</b> .....	<b>24</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>54</b>
<b>Informacje kontaktowe i historia wersji</b> .....	<b>56</b>

## Informacje ogólne

### Przeznaczenie

Test Aptima HPV to test amplifikacji docelowych kwasów nukleinowych z wykorzystaniem sond przeznaczony do jakościowego wykrywania wirusowego informacyjnego RNA (mRNA) E6/E7 z 14 typów wirusa brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) wysokiego ryzyka (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) w warunkach *in vitro*. Test Aptima HPV nie umożliwia rozróżniania między 14 typami wysokiego ryzyka.

- Test Aptima HPV jest wskazany do stosowania w badaniach przesiewowych pacjentek, u których w rozmazie szyjkowym stwierdzono ASC-US (atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym charakterze), w celu określenia konieczności skierowania na kolposkopię. Wyniki tego testu nie mają być w zamierzeniu przeszkodą w przystępowaniu przez kobiety do badania kolposkopowego.
- Test Aptima HPV może być wykonywany wraz z cytologią szyjki macicy w tak zwanym łączonym teście przesiewowym (co-test) w celu oceny obecności lub braku typów HPV wysokiego ryzyka. Informacje te, wraz z dokonaną przez lekarza oceną danych z wywiadu dotyczących cytologii, innymi czynnikami ryzyka i wytycznymi dotyczącymi postępowania w praktyce lekarskiej, mogą być wykorzystane do podjęcia odpowiedniego leczenia pacjentki.
- Test Aptima HPV może być stosowany jako początkowy test przesiewowy pierwszego rzutu, wraz z cytologią szyjki macicy lub bez niej, w celu identyfikacji kobiet należących do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy lub wykrycia obecności choroby o wysokim stopniu złośliwości. Informacje te, wraz z dokonaną przez lekarza oceną danych z wywiadu dotyczących testów przesiewowych wykonywanych pacjentce, innymi czynnikami ryzyka i wytycznymi dotyczącymi postępowania w praktyce lekarskiej, mogą być wykorzystane do podjęcia odpowiedniego leczenia pacjentki.

Testu Aptima HPV można używać do badania następujących rodzajów próbek w Panther System: próbki pobrane z szyjki macicy do fiolek do badania wymazowego ThinPrep™ Pap Test z roztworem PreservCyt™ przed lub po przetworzeniu wymazu, próbki pobrane z szyjki macicy za pomocą zestawu Aptima do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy (Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit) lub próbki szyjki macicy pobrane do płynu konserwującego SurePath Preservative Fluid.

### Podsumowanie i objaśnienie testu

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u kobiet na świecie. Wirus HPV to czynnik etiologiczny odpowiedzialny za ponad 99% wszystkich nowotworów szyjki macicy.<sup>1, 2, 3</sup> Wirus HPV to powszechnie występujący wirus DNA przenoszony drogą płciową. Wyodrębniono ponad 100 genotypów wirusa HPV.<sup>1</sup>

Genom wirusa HPV to dwuniciowe kolisty DNA o długości około 7900 par zasad. W genomie występuje osiem nachodzących na siebie otwartych ramek odczytu. Genom zawiera sześć genów wczesnych (early, E), dwa późne (late, L) oraz jeden długi region regulatorowy (Long control region, LCR), który nie ulega translacji. Geny L1 i L2 kodują większe i mniejsze białka tworzące kapsyd (otoczkę). Geny wczesne regulują replikację wirusa HPV. Geny E6 i E7 genotypów HPV wysokiego ryzyka to znane onkogeny. Białka ulegające ekspresji na podstawie policystronowego mRNA genów E6/E7 zmieniają funkcje białka komórkowego p53 i białka RB (Retinoblastoma protein), zakłócając punkty kontrolne cyklu komórkowego i wywołując niestabilność genomu komórki.<sup>6, 5</sup>

Czternaście genotypów HPV uważanych jest za patogenne lub obarczone wysokim ryzykiem chorób szyjki macicy.<sup>5</sup> Wiele badań powiązało genotypy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 z postępem choroby.<sup>2, 6, 7</sup> Kobiety z uporczywą infekcją jednym z tych typów mają zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiej dysplazji lub raka szyjki macicy.<sup>5, 8</sup>

Zakażenia wirusem HPV są bardzo częste i u większości kobiet ustępują w ciągu od 6 do 12 miesięcy.<sup>42, 12</sup> Obecność kwasu nukleinowego wirusa HPV nie oznacza obecności dysplazji szyjki macicy lub raka szyjki macicy. Jednak skutecznym podejściem do wykrywania choroby szyjki macicy jest ukierunkowanie badań na te onkogenne elementy wirusa HPV, które sprzyjają wystąpieniu przetrwałego zakażenia i transformacji komórkowej.<sup>3</sup>

### **Kliniczna charakterystyka działania testu Aptima HPV w początkowych badaniach przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy**

Kliniczną charakterystykę działania testu Aptima HPV, wykonywanego podczas początkowych badań przesiewowych, zbadano w wielu ośrodkach z udziałem niezależnych badaczy. Co najmniej 25 recenzowanych publikacji<sup>11-35</sup> z 15 oddzielnych badań klinicznych donosi o badaniu testu Aptima HPV we wstępnych badaniach przesiewowych u kobiet włączonych w jedenastu krajach (Chiny, Kanada, Francja, Meksyk, Anglia, Dania, Holandia, Stany Zjednoczone, Niemcy, Szwecja i Tajlandia). Dane z tych badań wskazują, że test HPV Aptima ma podobną kliniczną charakterystykę działania jak inne testy HPV zwalidowane klinicznie, gdy jest stosowany w początkowych badaniach przesiewowych pod kątem obecności stanów przedrakowych szyjki macicy i raka szyjki macicy.

### **Zasady procedury**

Test Aptima HPV obejmuje trzy główne kroki, przy czym wszystkie odbywają się w jednej probówce: wychwytywanie cząsteczek docelowych, amplifikację cząsteczek docelowych techniką amplifikacji sterowanej transkrypcją (Transcription Mediated Amplification, TMA)<sup>42</sup> oraz wykrywanie produktów amplifikacji (amplikonów) za pomocą testu Hybridization Protection Assay (HPA).<sup>43</sup> W teście wykorzystywana jest kontrola wewnętrzna (Internal Control, IC) w celu monitorowania wychwytywania, amplifikacji i wykrywania kwasów nukleinowych, a także błędów operatora lub aparatu.

Próbki są zbierane do próbki zawierającej podłoże do transportu próbek (specimen transport media, STM), które powoduje lizę komórek, uwalnianie mRNA, a także chroni przed rozkładem w czasie przechowywania, lub są przenoszone do próbki zawierającej to podłoże. Podczas testu Aptima HPV docelowe mRNA jest oddzielane od próbki za pomocą oligomerów wychytujących związanych z mikrocząstkami magnetycznymi. Oligomery wychytujące zawierają sekwencje komplementarne do swoistych regionów docelowych cząsteczek mRNA wirusa HPV, a także ciąg reszt dezoksyadenozyny. W kroku hybrydyzacji regiony swoiste dla sekwencji oligomerów wychytujących wiążą się ze swoistymi regionami cząsteczki docelowej mRNA wirusa HPV. Następnie kompleks oligomer wychytujący:cząsteczka docelowa jest wychwytywany z roztworu poprzez obniżenie temperatury reakcji do temperatury pokojowej. Ten spadek temperatury umożliwia zajęcie hybrydyzacji między regionem reszt deoksyadenozyny oligomeru wychytującego a cząsteczkami polideoksytymidyny, które są połączone wiązaniami kowalencyjnymi z cząstkami magnetycznymi. Mikrocząstki ze związanymi z nimi wychwyconymi docelowymi cząsteczkami mRNA wirusa HPV są przyciągane do ścianki próbki reakcyjnej przy użyciu magnesów, a supernatant jest aspirowany. Cząsteczki są przepłukiwane, aby usunąć pozostałości macierzy komórkowej próbki, która może zawierać inhibitory amplifikacji.

Po zakończeniu wychwytywania cząsteczek docelowych mRNA wirusa HPV jest amplifikowane metodą TMA. Jest to metoda amplifikacji kwasów nukleinowych oparta na transkrypcji,

w której wykorzystywane są dwa enzymy — odwrotna transkryptaza wirusa MMLV oraz polimeraza RNA bakteriofaga T7. Odwrotna transkryptaza jest wykorzystywana do produkcji kopii DNA docelowej sekwencji mRNA zawierającej sekwencję promotorową dla polimerazy RNA bakteriofaga T7. Polimeraza RNA bakteriofaga T7 produkuje liczne kopie amplikonu RNA na podstawie matrycy kopii DNA.

Amplikon jest wykrywany podczas testu HPA przy użyciu jednoniciowych kwasów nukleinowych — sond ze znacznikami chemiluminescencyjnymi, które są komplementarne do amplikonu. Sondy w postaci znakowanych kwasów nukleinowych swoiście hybrydują do amplikonu. Odczynnik selekcyjny odróżnia sondy, które nie zhybrydowały do amplikonu, inaktywując ich znaczniki. W kroku wykrywania sygnał świetlny generowany przez znakowane hybrydy RNA:DNA jest mierzony w luminometrze i zostaje zarejestrowany jako wartość wyrażona we względnych jednostkach światła (relative light units, RLU). Końcowe wyniki testu są interpretowane na podstawie stosunku sygnału do wartości odcięcia (signal-to-cutoff, S/CO) dla analitu.

Kontrola wewnętrzna (IC) jest dodawana do każdej reakcji za pośrednictwem odczynnika do wychwytywania cząsteczek docelowych (Target Capture Reagent, TCR). Kontrola IC służy do monitorowania kroków testu — wychwytu, amplifikacji i wykrywania cząsteczek docelowych. Sygnał kontroli IC w każdej reakcji jest odróżniany od sygnału wirusa HPV metodą kinetyki różnicującej emisję światła z sond o różnych znacznikach.<sup>44</sup> Amplikon swoisty dla kontroli IC jest wykrywany za pomocą sondy z szybką emisją światła (sygnał błyskowy). Amplikon swoisty dla wirusa HPV jest wykrywany za pomocą sond ze stosunkowo powolniejszą kinetyką emisji światła (sygnał żarowy). Test podwójnej kinetyki (Dual Kinetic Assay, DKA) to metoda używana do rozróżnienia błyskowych sygnałów znaczników od żarowych sygnałów znaczników.<sup>44</sup>

## Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej

SPP (Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej, ang. Summary of Safety and Performance) jest dostępne w europejskiej bazie danych wyrobów medycznych (Eudamed), gdzie jest powiązane z identyfikatorami wyrobu (Basic UDI-DI). W celu odnalezienia SPP testu Aptima HPV należy użyć kodu BUDI (Basic Unique Device Identifier): **54200455DIAGAPTHPVBR**.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

- A. Do diagnostyki *in vitro*.
- B. Do użytku profesjonalnego.
- C. Dodatkowe szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności opisano w *Instrukcjach obsługi Panther/Panther Fusion System*.

## Kwestie związane z laboratorium

- D. Stosować wyłącznie dostarczone lub określone jednorazowe wyposażenie laboratoryjne.
- E. Przestrzegać rutynowych środków ostrożności stosowanych w laboratorium. Nie jeść, nie pić ani nie palić w wyznaczonych obszarach pracy. W czasie pracy z próbkami i odczynnikami zestawu nosić jednorazowe rękawiczki bezpudrowe, osłonę oczu oraz odzież laboratoryjną. Dokładnie umyć ręce po pracy z próbkami i odczynnikami zestawu.
- F. **Ostrzeżenie: Środek drażniący i żrący:** Unikać kontaktu odczynnika Auto Detect 2 ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu tego płynu ze skórą lub z oczami należy przemyć zanieczyszczony obszar wodą. Jeśli dojdzie do rozlania tego płynu, należy rozcieńczyć go wodą, po czym wytrzeć do sucha.

- G. Powierzchnie robocze, pipety i inne wyposażenie należy regularnie odkażać, stosując roztwór podchlorynu sodu w stężeniu od 2,5% do 3,5% (od 0,35 M do 0,5 M). Aby uzyskać więcej informacji, patrz *Procedura testu w systemie Panther System*.

### Kwestie dotyczące próbek


- H. W trakcie transportu i przechowywania próbek utrzymywać właściwe warunki termiczne w celu zachowania prawidłowego stanu materiału do badań. Nie zbadano stabilności próbek w warunkach transportu i przechowywania innych niż zalecane.
- I. Daty ważności podane na zestawach i probówkach do pobierania/przenoszenia próbek obowiązują ośrodek, w którym pobierana/przenoszona jest próbka, a nie ośrodek wykonujący badania. Próbki pobrane/przeniesione w dowolnym czasie przed upływem daty ważności mogą być badane, o ile były transportowane i przechowywane zgodnie z odpowiednią ulotką załączoną do opakowania, nawet jeżeli minęły daty ważności.
- J. Próbki mogą być zakaźne. W czasie wykonywania tego testu przestrzegać uniwersalnych środków ostrożności. Właściwe metody postępowania z próbkami oraz utylizacji próbek powinien określić kierownik laboratorium. Do wykonania opisywanej tutaj procedury może być dopuszczony wyłącznie personel odpowiednio przeszkolony w zakresie postępowania z materiałami zakaźnymi.
- K. W czasie pracy z próbkami unikać zanieczyszczenia krzyżowego. Dopilnować, aby pojemniki na próbki nie kontaktowały się wzajemnie ze sobą i wyrzucać zużyte materiały tak, aby nie przenosić ich nad otwartymi pojemnikami. Zmienić rękawiczki, jeżeli miały kontakt z próbką.
- L. W pewnych warunkach po przekłuciu spod zatyczek probówek może uwolnić się płyn. Aby uzyskać więcej informacji, patrz *Procedura testu w systemie Panther System*.
- M. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep i próbki pobrane przy użyciu zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) nie kwalifikują się do badania, jeśli w probówce pozostał przyrząd do pobierania materiału.
- N. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath nie kwalifikują się do badania, jeśli fiolka nie zawiera przyrządu do pobierania materiału.

### Kwestie dotyczące testu

- O. Odczynniki należy przechowywać w określonych temperaturach. W przypadku użycia odczynników przechowywanych w niewłaściwych warunkach charakterystyka działania testu może ulec zmianie.
- P. Unikać skażenia odczynników przez drobnoustroje i rybonukleazy.
- Q. Nie używać zestawu po upływie terminu ważności.
- R. Nie zamieniać, nie mieszać ani nie łączyć odczynników analitycznych lub kalibratorów pochodzących z zestawów o różnych numerach serii.
- S. Płynne odczynniki analityczne Aptima i odczynniki Aptima Auto Detect do testu Aptima nie są częścią partii głównej; dozwolone jest użycie dowolnej partii tych materiałów.

- T. Do uzyskania dokładnych wyników testu niezbędne jest dokładne wymieszanie odczynników analitycznych.
- U. Należy używać końcówek z hydrofobowymi korkami.
- V. Niektóre odczynniki w tym zestawie są oznakowane symbolami zagrożenia i bezpieczeństwa.

**Uwaga:** Stosowane informacje dotyczące zagrożeń są określone przez klasyfikacje kart charakterystyki substancji (Safety Data Sheets, SDS) obowiązujące w UE. Informacje dotyczące zagrożeń występujących w konkretnym regionie opisano w kartach SDS właściwych dla regionów. Dokumenty te znajdują się w bibliotece kart charakterystyki pod adresem [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds). Więcej informacji na temat symboli zawiera legenda symboli dostępna pod adresem <https://www.hologic.com/package-inserts>.

<b>Informacje o zagrożeniach zgodne z wymogami UE</b>	
	<p><b>Odczynnik selekcyjny</b> <b>KWAS BOROWY 1–5%</b></p> <p><b>OSTRZEŻENIE</b> H315 — Działa drażniąco na skórę H319 — Działa drażniąco na oczy</p>
—	<p><b>Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych</b> <b>HEPES 5–10%</b> <b>EDTA 1–5%</b> <b>Wodorotlenek litu, monohydrat 1–5%</b></p> <p>— H412 — Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 — Unikać uwolnienia do środowiska P280 — Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>
—	<p><b>Odczynnik do amplifikacji</b> <b>HEPES 25–30%</b></p> <p>— H412 – Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 – Unikać uwolnienia do środowiska P280 – Stosować ochronę oczu / ochronę twarzy</p>
—	<p><b>Odczynnik enzymatyczny</b> <b>HEPES 1–5%</b></p> <p>— H412 – Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki. P273 – Unikać uwolnienia do środowiska P280 – Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>
—	<p><b>Odczynnik-sonda</b> <b>SÓL LITOWA SIARCZANU LAURYLOWEGO 35–40%</b> <b>KWAS BURSZTYNOWY 10–15%</b> <b>WODOROTLENEK LITU, MONOHYDRAT 10–15%</b></p> <p>— H412 – Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 – Unikać uwolnienia do środowiska P280 – Stosować ochronę oczu / ochronę twarzy</p>

## Wymagania dotyczące przechowywania odczynników i postępowania z nimi

Nie używać odczynników po upływie terminu ważności podanego na fiolkach. Dodatkowe instrukcje przechowywania znajdują się poniżej.

- A. Następujące odczynniki należy po odebraniu przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w warunkach chłodniczych):
  - Odczynnik do amplifikacji genu HPV
  - Odczynnik enzymatyczny do testu HPV
  - Odczynnik zawierający sondy dla genu HPV
  - Odczynnik kontroli wewnętrznej do testu HPV
  - Kalibratory dodatnie i kalibratory ujemne do testu HPV
- B. Następujące odczynniki należy przechowywać w temperaturze od 15°C do 30°C (w temperaturze pokojowej):
  - Roztwór do rekonstrukcji odczynnika do amplifikacji HPV
  - Roztwór do rekonstrukcji enzymów do testu HPV
  - Roztwór do rekonstrukcji sond do testu HPV
  - Odczynnik do wychwytywania cząsteczek docelowych HPV
  - Odczynnik selekcyjny do testu HPV
- C. Po rekonstrukcji następujące odczynniki zachowują stabilność przez 30 dni, gdy są przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C:
  - Odczynnik do amplifikacji genu HPV
  - Odczynnik enzymatyczny do testu HPV
  - Odczynnik zawierający sondy dla genu HPV
- D. Roboczy odczynnik do wychwytywania cząsteczek docelowych (Working Target Capture Reagent, wTCR) zachowuje stabilność przez 30 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze od 15°C do 30°C. Nie przechowywać w warunkach chłodniczych.
- E. Niewykorzystane odczynniki zrekonstruowane oraz odczynnik wTCR wyrzucić po 30 dniach lub po upływie daty ważności serii głównej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- F. Odczynniki do testu Aptima HPV są stabilne łącznie przez 72 godziny, gdy są przechowywane w systemie Panther System.
- G. Odczynnik zawierający sondy oraz odczynnik ze zrekonstruowanymi sondami są wrażliwe na światło. Przechowywane odczynniki chronić przed ekspozycją na światło.
- H. **Nie zamrażać odczynników.**

## Pobieranie i przechowywanie próbek

- A. Pobieranie i obróbka próbek przeznaczonych do analizy

*Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep*

1. Próbki z szyjki macicy należy pobierać do fiolek testowych ThinPrep Pap zawierających roztwór PreservCyt, korzystając z miotełek lub szczoteczek/szpatułek do pobierania wymazów cytologicznych zgodnie z instrukcjami ich producentów.

2. Przed lub po przetworzeniu za pomocą procesora ThinPrep 2000, procesora ThinPrep 5000, procesora ThinPrep 5000 z automatyczną ładowarką lub procesora ThinPrep Genesis należy przenieść 1 ml płynnej próbki cytologicznej ThinPrep do probówki do przenoszenia próbek Aptima zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce załączonej do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia próbek Aptima.

*Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath*

1. Pobrać próbkę do badania cytologicznego na podłożu SurePath zgodnie z instrukcją użycia testu SurePath Pap i/lub systemu PrepStain.
2. Przenieść płynną próbkę cytologiczną SurePath do probówki do przenoszenia próbek Aptima zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce załączonej do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia próbek Aptima.

*Próbki z zestawu Aptima do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy*

Pobrać próbkę zgodnie z instrukcją użycia zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy Aptima.

**B. Transport i przechowywanie próbek przed wykonaniem testu**

*Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep*

1. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep transportować w temperaturze od 2°C do 30°C.
2. Próbki należy przenieść do probówki do przenoszenia próbek Aptima w ciągu 105 dni od pobrania.
3. Przed przeniesieniem próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep powinny być przechowywane w temperaturze od 2°C do 30°C, przy czym czas przechowywania w temperaturze przekraczającej 8°C nie powinien przekraczać 30 dni.
4. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep przeniesione do probówek do przenoszenia próbek Aptima mogą być przechowywane w temperaturze od 2°C do 30°C przez maksymalnie 60 dni.
5. Jeśli konieczne jest dłuższe przechowywanie, próbkę do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep lub próbkę do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep rozcieńczoną w probówce do przenoszenia próbek można przechowywać w temperaturze -20°C lub niższej przez maksymalnie 24 miesiące.

*Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath*

1. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath transportować w temperaturze od 2°C do 25°C.
2. Próbki należy przenieść do probówki do przenoszenia próbek Aptima w ciągu 7 dni od pobrania.
3. Przed przeniesieniem próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath powinny być przechowywane w temperaturze od 2°C do 25°C.
4. Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath przeniesione do probówek do przenoszenia próbek Aptima mogą być przechowywane w temperaturze od 2°C do 25°C przez maksymalnie 7 dni.

*Próbki z zestawu Aptima do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy*

1. Próbki należy transportować w temperaturze od 2°C do 30°C i można je przechowywać w takiej temperaturze przez maksymalnie 60 dni.
2. Jeśli konieczne jest dłuższe przechowywanie, próbki w zestawie do transportu próbek można przechowywać w temperaturze -20°C lub niższej przez maksymalnie 24 miesiące.



C. Obróbka próbek do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath

**Uwaga:** *Przed zbadaniem za pomocą testu Aptima HPV próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath muszą zostać poddane obróbce przy użyciu roztworu do przenoszenia Aptima.*

1. Roztwór do przenoszenia Aptima

Próbki poddane obróbce mogą być przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 17 dni przed zbadaniem za pomocą testu Aptima HPV. Więcej informacji można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia Aptima Transfer Solution.

D. Przechowywanie próbek po wykonaniu testu

1. Próbki, które były już badane, należy przechowywać pionowo w statywie.
2. Probówki z próbkami należy przykryć nową, czystą barierą z tworzywa sztucznego lub folii.
3. Jeżeli konieczne jest zamrożenie lub przetransportowanie badanych próbek, należy zdjąć przebijalną zatyczkę i założyć nową nieprzebijalną zatyczkę na probówkę z próbkami. Jeżeli konieczne jest wysłanie próbek do badania do innej placówki, należy zawsze przestrzegać zalecanych warunków termicznych. Przed zdjęciem zatyczek z wcześniej badanych próbek, na które nałożono nowe zatyczki, probówki z próbkami należy wirować przez 5 minut przy 420 RCF (względna siła odśrodkowa), aby całość cieczy znalazła się na dnie probówki.

**Uwaga:** *Próbki należy przesyłać zgodnie z odpowiednimi krajowymi i międzynarodowymi przepisami dotyczącymi transportu.*

## Panther System

Poniżej wymieniono odczynniki potrzebne do wykonania testu Aptima HPV w systemie Panther System. Obok nazwy odczynnika wymieniono także symbole identyfikujące odczynniki.

### Dostarczone odczynniki i materiały

**Test Aptima HPV**, 250 testów, nr kat. 303093 (3 pudełek)

**Test Aptima HPV**, 100 testów, nr kat. 302929 (3 pudełek)

Kalibratory można kupować oddzielnie. Poniżej przedstawiono poszczególne numery katalogowe.

#### Pudełko Aptima HPV do przechowywania w chłodziarce (po odebraniu przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C)

Symbol	Składnik	Ilość
<b>A</b>	<b>Odczynnik do amplifikacji genu HPV</b> <i>Liofilizowane niezakaźne kwasy nukleinowe w roztworze buforowanym zawierającym &lt; 5% odczynnika wypełniającego.</i>	1 fiolka
<b>E</b>	<b>Odczynnik enzymatyczny do testu HPV</b> <i>Liofilizowana odwrotna transkryptaza i polimeraza RNA w roztworze buforowanym HEPES zawierającym &lt; 10% odczynnika wypełniającego.</i>	1 fiolka
<b>P</b>	<b>Odczynnik zawierający sondy dla genu HPV</b> <i>Liofilizowane niezakaźne chemiluminescencyjne sondy DNA (&lt; 500 ng/fiolkę) w roztworze buforowanym bursztynianem zawierającym &lt; 5% detergentu.</i>	1 fiolka
<b>IC</b>	<b>Odczynnik kontroli wewnętrznej do testu HPV</b> <i>Niezakaźny transkrypt RNA w roztworze buforowanym zawierającym &lt; 5% detergentu.</i>	1 fiolka

#### Pudełko Aptima HPV do przechowywania w temperaturze pokojowej (po odbiorze przechowywać w temperaturze pokojowej od 15°C do 30°C)

Symbol	Składnik	Ilość
<b>AR</b>	<b>Roztwór do rekonstrukcji odczynnika do amplifikacji HPV</b> <i>Roztwór wodny zawierający konserwanty.</i>	1
<b>ER</b>	<b>Roztwór do rekonstrukcji enzymów do testu HPV</b> <i>Roztwór buforowany HEPES zawierający środek powierzchniowo czynny i glicerol.</i>	1
<b>PR</b>	<b>Roztwór do rekonstrukcji sond do testu HPV</b> <i>Roztwór buforowany bursztynianem zawierający &lt; 5% detergentu.</i>	1
<b>S</b>	<b>Odczynnik selekcyjny do testu HPV</b> <i>Roztwór 600 mM buforowany boranem zawierający środek powierzchniowo czynny.</i>	1
<b>TCR</b>	<b>Odczynnik do wychwytywania cząsteczek docelowych HPV</b> <i>Buforowany roztwór zawierający fazę stałą i oligomery wychwytyjące (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1
	<b>Kołnierze do rekonstrukcji</b>	3
	<b>Karta z kodami kreskowymi serii głównych</b>	1 karta

**Pudełko z kalibratorami Aptima HPV (nr kat. 302554)**  
**(po odebraniu przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C)**

Symbol	Składnik	Ilość
<b>PCAL</b>	<b>Kalibrator dodatni HPV</b> <i>Niezakaźny materiał wirusa HPV 16 otrzymany w wyniku transkrypcji in vitro w ilości 1000 kopii na ml, w roztworze buforowanym zawierającym &lt; 5% detergentu.</i>	5 fiolek
<b>NCAL</b>	<b>Kalibrator ujemny HPV</b> <i>Roztwór buforowany zawierający &lt; 5% detergentu.</i>	5 fiolek

### Materiały wymagane, ale dostępne osobno

**Uwaga:** Dostarczane materiały Hologic są zaopatrzone w następujące numery katalogowe, chyba że podano inne dane.

<b>Materiał</b>	<b>Nr Kat.</b>
Panther System	303095
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Zestaw Panther Run	303096
<i>Zestaw płynów do testu Aptima (Roztwór do płukania Aptima, bufor do płynu dezaktywującego Aptima oraz odczynnik olejowy Aptima)</i>	303014
<i>Zestaw Aptima Auto Detect</i>	303013
<i>Zestawy wieloprobówkowe (MTU)</i>	104772-02
<i>Zestaw torby na odpady Panther</i>	902731
<i>Ochrona pojemnika na odpady Panther</i>	504405
Końcówki, 1000 µl, z filtrami, przewodzące, z detekcją cieczy, materiał jednorazowego użytku	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Nie wszystkie produkty są dostępne we wszystkich regionach. W celu uzyskania dokładnych informacji dotyczących regionu należy skontaktować się ze swoim przedstawicielem</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Zestaw do transportu próbek Aptima	301154C
Zestaw do transportu próbek Aptima – drukowalny	PRD-05110
Zestaw Aptima do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy	302657
Zatyczki przepuszczalne Aptima	105668
Zamienne zakrętki nieprzepuszczalne	103036A
Zapaszowe zatyczki do zestawów 250 testów:	—
<i>Roztwory do przygotowania odczynnika do amplifikacji i odczynnika-sondy</i>	CL0041
<i>Roztwór do przygotowania odczynnika enzymatycznego</i>	501616
<i>Odczynnik TCR i selekcyjny</i>	CL0040
Zapaszowe zatyczki do zestawów 100 testów:	—
<i>Roztwory do przygotowania odczynnika do amplifikacji i odczynnika-sondy</i>	CL0041
<i>Roztwór do przygotowania odczynnika enzymatycznego</i>	CL0041
<i>Odczynnik TCR i selekcyjny</i>	501604
Roztwór podchlorynu sodu (wybielacz w stężeniu od 5,0% do 8,25% (od 0,7 M do 1,16 M))	—
Rękawiczki jednorazowe	—
Zestaw roztworu do przenoszenia Aptima (tylko do próbek na podłożu SurePath)	303658

## Materiały opcjonalne

Material	Nr Kat.
Wzmacniacz wybielacza do czyszczenia	302101

## Procedura testu w systemie Panther System

**Uwaga:** Dodatkowe informacje na temat procedury wykonywanej w systemie Panther System przedstawiono w instrukcji obsługi przyrządu Panther/Panther Fusion System.

### A. Przygotowanie obszaru roboczego

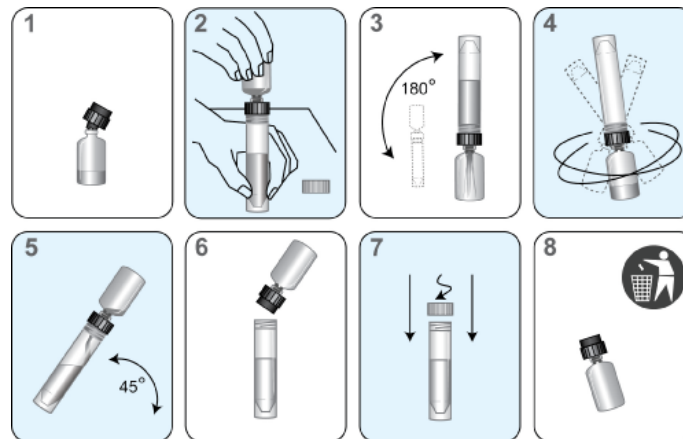
Oczyszczyć powierzchnie robocze, na których będą przygotowywane odczynniki i próbki. Przetrzeć powierzchnie robocze roztworem podchlorynu sodu w stężeniu od 2,5% do 3,5% (od 0,35 M do 0,5 M). Roztwór podchlorynu sodu powinien mieć kontakt z powierzchniami przez co najmniej 1 minutę, a następnie należy spłukać powierzchnie wodą. Nie wolno dopuszczać do wyschnięcia roztworu podchlorynu sodu. Zakryć powierzchnię roboczą, na której będą przygotowywane odczynniki i próbki, czystymi, wzmocnionymi plastikiem, chłonnymi osłonami stołu laboratoryjnego.

### B. Przygotowanie odczynników nowego zestawu

**Uwaga:** Rekonstrukcję odczynników należy przeprowadzić przed rozpoczęciem jakichkolwiek prac w systemie Panther System.

1. Aby zrekonstruować odczynniki do amplifikacji, odczynniki enzymatyczne i odczynniki zawierające sondy, należy połączyć zawartość butelek z liofilizowanymi odczynnikiem z zawartością butelek z roztworami do rekonstrukcji. Jeśli odczynniki były przechowywane w chłodziarce, przed użyciem należy odczekać, aż roztwory do rekonstrukcji osiągną temperaturę pokojową.
  - a. Dopasować odpowiedni roztwór do każdego liofilizowanego odczynnika. Przed założeniem kołnierza rekonstrukcyjnego upewnić się, że roztwór do rekonstrukcji i odczynnik mają etykiety w tym samym kolorze.
  - b. Sprawdzić numery serii na karcie z kodami kreskowymi serii głównych, aby mieć pewność, że połączono odpowiednie odczynniki.
  - c. Otworzyć fiolkę z liofilizowanym odczynnikiem i mocno wcisnąć przycięty koniec kołnierza rekonstrukcyjnego w otwór fiolki (Rysunek 1, krok 1).
  - d. Otworzyć butelkę zawierającą odpowiedni roztwór do rekonstrukcji i odłożyć zatyczkę na czystą, przykrytą powierzchnię roboczą.
  - e. Trzymając buteleczkę z roztworem na stole, mocno włożyć drugi koniec kołnierza rekonstrukcyjnego do butelki (Rysunek 1, krok 2).
  - f. Powoli odwrócić połączone butelki. Poczekać, aż roztwór spłynie z butelki do szklanej fiolki (Rysunek 1, krok 3).
  - g. Delikatnie wymieszać roztwór, obracając buteleczkę. Nie dopuszczać do wytwarzania piany podczas mieszania zawartości butelki ruchem wirowym (Rysunek 1, krok 4).
  - h. Odczekać, aż liofilizowany odczynnik przejdzie do roztworu, następnie ponownie odwrócić połączone buteleczki, przechylając je pod kątem 45°, aby zminimalizować tworzenie piany (Rysunek 1, krok 5). Odczekać, aż cały płyn spłynie z powrotem do butelki z tworzywa sztucznego.
  - i. Zdjąć kołnierz rekonstrukcyjny i szklaną fiolkę (Rysunek 1, krok 6).
  - j. Nałożyć zatyczkę na plastikową buteleczkę. Oznaczyć wszystkie fiolki ze zrekonstruowanymi odczynnikiem inicjalami operatora i datą rekonstrukcji (Rysunek 1, krok 7).
  - k. Wyrzucić kołnierz rekonstrukcyjny i fiolkę (Rysunek 1, krok 8).

**Ostrzeżenie:** Unikać tworzenia piany podczas rekonstruowania odczynników. Piana ma niekorzystny wpływ na detekcję poziomu w systemie Panther System.



**Rysunek 1. Proces rekonstrukcji w systemie Panther System**

2. Przygotować roboczy odczynnik do wychwytywania cząsteczek docelowych (wTCR):
  - a. Dopasować odpowiednie buteleczki TCR i IC.
  - b. Sprawdzić numery serii odczynników na karcie z kodami kreskowymi serii głównych, aby mieć pewność, że połączono odpowiednie odczynniki z zestawu.
  - c. Otworzyć buteleczkę z TCR i odłożyć zatyczkę na czystą, przykrytą powierzchnię roboczą.
  - d. Otworzyć buteleczkę IC i przelać całą zawartość do buteleczki z TCR. Przewiduje się, że w buteleczce IC pozostanie niewielka ilość płynu.
  - e. Nałożyć zatyczkę na buteleczkę z TCR i delikatnie obracać, aby wymieszać zawartość. W tym kroku unikać tworzenia piany.
  - f. Na etykiecie wpisać inicjały operatora i bieżącą datę.
  - g. Wyrzucić buteleczkę IC i zatyczkę.
  - h. W odczynniku wTCR może wytrącać się osad powodujący uzyskiwanie błędnych wyników z uwagi na nieprawidłowości w weryfikacji objętości. Osad można rozpuścić, ogrzewając odczynnik wTCR w temperaturze od 42°C do 60°C przez maksymalnie 90 minut. Przed użyciem odczekać, aż temperatura wTCR powróci do pokojowej. Nie stosować, jeżeli osad jest nadal obecny.
3. Przygotowanie odczynnika selekcyjnego
  - a. Sprawdzić numer serii odczynnika na karcie z kodami kreskowymi serii głównych, aby mieć pewność, że odczynnik faktycznie należy do zestawu.
  - b. Jeśli odczynnik selekcyjny zawiera wytrącony osad, ogrzewać odczynnik selekcyjny w temperaturze 60°C ± 1°C przez maksymalnie 45 minut, aby stworzyć warunki do rozpuszczenia osadu. Delikatnie mieszać zawartość butelki co 5 do 10 minut. Przed użyciem odczekać, aż temperatura odczynnika selekcyjnego powróci do pokojowej. Nie używać, jeżeli nadal obecny jest osad lub zmętnienie.

**Uwaga:** Przed włożeniem do systemu dokładnie wymieszać każdy odczynnik, delikatnie go odwracając. W trakcie odwracania odczynników unikać tworzenia piany.

#### C. Przygotowanie odczynników wcześniej zrekonstruowanych

1. Przed rozpoczęciem testu uprzednio zrekonstruowane odczynniki do amplifikacji, enzymatyczny i zawierający sondy muszą osiągnąć temperaturę pokojową (od 15°C do 30°C).

2. Jeśli zrekonstruowany odczynnik zawierający sondy zawiera wytrącony osad, który nie rozpuszcza się w temperaturze pokojowej, należy ogrzewać go w temperaturze nieprzekraczającej 60°C przez 1–2 minuty. Nie używać w przypadku obecności osadu lub zmętnienia.
  3. Jeśli odczynnik wTCR zawiera wytrącony osad, ogrzewać odczynnik wTCR w temperaturze od 42°C do 60°C przez maksymalnie 90 minut. Przed użyciem odczekać, aż temperatura wTCR powróci do pokojowej. Nie stosować, jeżeli osad jest nadal obecny.
  4. Jeśli odczynnik selekcyjny zawiera wytrącony osad, ogrzewać odczynnik selekcyjny w temperaturze 60°C±1°C przez maksymalnie 45 minut, aby stworzyć warunki do rozpuszczenia osadu. Delikatnie mieszać zawartość butelki co 5 do 10 minut. Przed użyciem odczekać, aż temperatura odczynnika selekcyjnego powróci do pokojowej. Nie używać, jeżeli nadal obecny jest osad lub zmętnienie.
  5. Dokładnie wymieszać każdy odczynnik, delikatnie go odwracając, przed włożeniem do systemu. W trakcie odwracania odczynników unikać tworzenia piany.
  6. Nie wolno dopełniać butelek z odczynnikami. Panther System rozpozna butelki po dopełnieniu i odrzuci je.
- D. Postępowanie z materiałami przeznaczonymi do badania
1. Przed rozpoczęciem obróbki należy poczekać aż kalibratory i próbki osiągną temperaturę pokojową.
  2. **Nie wytrząsać próbek.**
  3. Przed włożeniem do statywu sprawdzić probówki. Jeżeli probówka zawiera pęcherzyki gazu lub objętość materiału mniejszą niż zwykle obserwowana, wirować probówkę przez 5 minut przy 420 RCF, aby mieć pewność, że w zatyczce nie będzie cieczy.
- Uwaga:** Pominięcie kroku 3 może spowodować wyciek cieczy spod zatyczki probówki.
- E. Przygotowanie systemu
1. Skonfigurować system zgodnie z instrukcjami, które zawiera *Podręcznik operatora systemu Panther System* i poniższa sekcja *Uwagi dotyczące procedury testowej*. Sprawdzić, czy stosowane są statywy na odczynniki i adaptory TCR o odpowiedniej wielkości.
  2. Załadować próbki.

### Uwagi dotyczące procedury

#### A. Kalibratory

1. Aby kalibratory działały prawidłowo z oprogramowaniem testu Aptima HPV w systemie Panther System, potrzebne są trzy powtórzenia kalibratora dodatniego i trzy powtórzenia kalibratora ujemnego. Jedną fiolkę każdego kalibratora można załadować na dowolnej pozycji w statywie w dowolnej wnęce na próbki w systemie Panther System. Pipetowanie próbek pobranych od pacjentów rozpocznie się po spełnieniu jednego z dwóch następujących warunków:
  - a. Trwa obróbka kalibratora dodatniego i ujemnego przez system.
  - b. W systemie zarejestrowane są ważne wyniki badania kalibratorów.
2. Po odpipetowaniu próbek z kalibratorami i obróbce pod kątem konkretnego zestawu odczynników można badać próbki pacjentów powiązany zestawem odczynników analitycznych w okresie do 24 godzin, o ile nie wystąpiły następujące sytuacje:
  - a. Wyniki kalibratorów są nieważne.
  - b. Z systemu usunięto powiązany zestaw odczynników analitycznych.
  - c. Przekroczono granice stabilności powiązanego zestawu odczynników analitycznych.

3. Próba pobrania pipetą więcej niż trzech powtórzeń z próbki z kalibratorem może doprowadzić do błędów w obróbce.
- B. Temperatura  
Temperatura pokojowa jest zdefiniowana jako zakres od 15°C do 30°C.
- C. Puder z rękawiczek  
Podobnie jak w przypadku każdego systemu odczytników nadmiar pudru na niektórych rękawiczkach może spowodować zanieczyszczenie otwartych próbek. Zaleca się stosować rękawiczki bezpudrowe.

## Procedury kontroli jakości

### A. Kryteria ważności serii

Oprogramowanie automatycznie określa ważność serii. Oprogramowanie unieważni serię, jeśli wystąpi dowolna z następujących sytuacji:

- Więcej niż jedno powtórzenie kalibratora ujemnego będzie nieważne.
- Więcej niż jedno powtórzenie kalibratora dodatniego będzie nieważne.

Operator może unieważnić serię w przypadku zaobserwowania i udokumentowania problemów technicznych, związanych z operatorem lub aparatem w trakcie testu.

Serię nieważną należy powtórzyć. Serie przerwane należy powtórzyć.

### B. Kryteria akceptacji kalibratorów

W poniższej tabeli przedstawiono bazujące na RLU kryteria akceptacji wyniku badania powtórzeń kalibratora ujemnego i dodatniego.

<b>Kalibrator ujemny</b>	
Analit	$\geq 0$ i $\leq 45\ 000$ RLU
Kontrola wewnętrzna (IC)	$\geq 75\ 000$ i $\leq 400\ 000$ RLU
<b>Kalibrator dodatni</b>	
Analit	$\geq 480\ 000$ i $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
Kontrola wewnętrzna (IC)	$\leq 450\ 000$ RLU

### C. Obliczenie wartości odcięcia IC

Wartość odcięcia IC wyznaczana jest na podstawie sygnału IC (błyskowego) z ważnych powtórzeń kalibratora ujemnego.

$$\text{Odcięcie IC} = 0,5 \times [\text{średnia liczba RLU IC ważnych powtórzeń kalibratora ujemnego}]$$

### D. Obliczenie wartości odcięcia analitu

Wartość odcięcia analitu wyznaczana jest na podstawie sygnału analitu (żarowego) z ważnych powtórzeń kalibratora ujemnego oraz sygnału analitu z ważnych powtórzeń kalibratora dodatniego.

$$\text{Odcięcie analitu} = \frac{[\text{średnia liczba RLU analitu ważnych powtórzeń kalibratora ujemnego}] + [0,09 \times \text{średnia wartość RLU ważnych powtórzeń kalibratora dodatniego}]}{2}$$

### E. Obliczenie stosunku sygnału do odcięcia (S/CO) analitu

Stosunek S/CO analitu jest wyznaczany na podstawie wartości RLU analitu w próbce badanej oraz wartości odcięcia analitu w serii.

$$\text{S/CO analitu} = \frac{\text{liczba RLU analitu w próbce badanej}}{\text{odcięcie analitu}}$$



## Interpretacja testu

Wyniki testu są automatycznie określone przez oprogramowanie analityczne. Wynik testu może być ujemny, dodatni lub nieważny. Wynik określa się na podstawie liczby RLU kontroli wewnętrznej (IC) oraz stosunku S/CO analitu. Wynik testu może być uznany za nieważny również ze względu na wartości innych parametrów (nieprawidłowy kształt krzywej kinetycznej) wykraczające poza prawidłowe zakresy oczekiwane. Testy, które początkowo miały wynik nieważny, należy powtórzyć.

Próbki pobierane za pomocą systemu do pobierania i transportu próbek (CSCT) Aptima można rozcieńczyć, aby wyeliminować ewentualny wpływ substancji hamujących. 1 część próbki z nieważnym wynikiem należy rozcieńczyć 8 częściami podłoża do transportu próbek (roztworu w probówkach zestawu CSCT); na przykład 560 µl próbki wlać do nowej probówki zestawu CSCT zawierającej 4,5 ml podłoża do transportu próbek. Delikatnie wymieszać rozcieńczoną próbkę, odwracając ją; unikać tworzenia piany. Przeprowadzić rozcieńczoną próbkę zgodnie ze standardową procedurą analityczną.

**Uwaga:** Do przebadania 1 porcji próbki potrzebna jest objętość co najmniej 1,7 ml. Rozcieńczonych próbek z nieważnym wynikiem nie należy dalej rozcieńczać. Jeśli wynik badania rozcieńczonej próbki jest nieważny, należy pobrać nową próbkę od pacjenta.

Wynik testu Aptima HPV	Kryteria
Ujemny	<i>S/CO analitu &lt; 0,50</i> <i>IC ≥ odcięcia IC</i> <i>IC ≤ 2 000 000 RLU</i>
Dodatni	<i>S/CO analitu ≥ 0,50</i> <i>IC ≤ 2 000 000 RLU</i> <i>Analit ≤ 13 000 000 RLU</i>
Nieważny	<i>IC &gt; 2 000 000 RLU</i> <i>lub</i> <i>S/CO analitu &lt; 0,50 i IC &lt; odcięcia IC</i> <i>lub</i> <i>Analit &gt; 13 000 000 RLU</i>

## Ograniczenia

- A. Typy próbek innych niż wskazane w sekcji Przeznaczenie nie były poddawane ocenom.
- B. Nie określono charakterystyki działania testu Aptima HPV u osób szczepionych przeciwko wirusowi HPV.
- C. Nie określono charakterystyki działania testu Aptima HPV w przypadkach, w których zachodzi podejrzenie nadużyć seksualnych.
- D. Prewalencja zakażeń wirusem HPV w populacji może wpływać na działanie testu. Dodatkowo wartości predykcyjne są niższe w populacjach o niskiej prewalencji lub u osób nienarażonych na ryzyko zakażenia.
- E. Próbkki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep zawierające mniej niż 1 ml po przygotowaniu preparatów ThinPrep Pap uznaje się za niewystarczające do badania przy użyciu testu Aptima HPV.
- F. Nie przeprowadzono oceny wpływu usunięcia przed analizą cytologiczną 1 ml próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath na wynik badania.
- G. Na wyniki mogą mieć wpływ nieprawidłowości przy pobieraniu, przechowywaniu lub obróbce próbek.
- H. Kontrola wewnętrzna służy do monitorowania kroków testu — wychwytu, amplifikacji i wykrywania cząsteczek docelowych. Nie służy ona do sprawdzania, czy próbka została prawidłowo pobrana z szyjki macicy.
- I. Ujemny wynik testu Aptima HPV nie wyklucza nieprawidłowości cytologicznych bądź przyszłych lub istniejących zmian CIN2, CIN3 bądź raka szyjki macicy.
- J. Lubrykanty zawierające Polyquaternium 15 mogą zakłócać działanie testu, gdy substancja ta obecna jest w stężeniu większym niż 0,025% (objętościowym lub masowo-objętościowym) w próbce badanej.
- K. Leki przeciwgrzybicze zawierające tiokonazol mogą zakłócać działanie testu, gdy substancja ta obecna jest w stężeniu większym niż 0,075% (masowo-objętościowym) w próbce badanej.
- L. Wyniki testu Aptima HPV mają charakter jakościowy. Dlatego nie można zakładać istnienia korelacji między intensywnością dodatniego sygnału w teście a poziomem ekspresji mRNA w badanej próbce.
- M. Detekcja mRNA wirusa HPV wysokiego ryzyka zależy od liczby kopii obecnych w próbce. Na detekcję może mieć wpływ sposób pobrania próbki, czynniki związane z pacjentem, faza zakażenia i obecność substancji zakłócających.
- N. Zakażenie wirusem HPV nie jest indykatorem cytologicznych zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL) lub istniejącej neoplazji CIN wysokiego stopnia ani nie implikuje, że u pacjentki rozwiną się zmiany CIN2, CIN3 lub rak szyjki macicy. U większości kobiet zakażonych jednym lub większą liczbą typów wirusa HPV wysokiego ryzyka nie rozwijają się zmiany CIN2 lub CIN3 ani rak szyjki macicy.
- O. Nie przeprowadzono oceny wpływu innych potencjalnych zmiennych, takich jak upławy, stosowanie tamponów, irygacja pochwy itp., oraz zmiennych związanych z pobieraniem próbek.

- P. Produktu tego może używać wyłącznie personel przeszkolony w korzystaniu z testu Aptima HPV.
- Q. Skażenie krzyżowe próbek może powodować uzyskiwanie wyników fałszywie dodatnich. Badanie niekliniczne wykazało, że częstość występowania efektu przeniesienia w teście Aptima HPV w systemie Panther System wynosi 0,7%.
- R. Wyniki testu Aptima HPV powinny być interpretowane w powiązaniu z innymi danymi laboratoryjnymi i klinicznymi dostępnymi dla lekarza.
- S. Ten test może dawać wyniki fałszywie dodatnie. Otrzymane w warunkach *in vitro* transkrypty genotypów 26, 67, 70 i 82 wirusa HPV niskiego ryzyka wykazywały reaktywność krzyżową z testem Aptima HPV.

## Oczekiwane wyniki w systemie Panther: Prewalencja mRNA HPV wysokiego ryzyka

Prewalencja zakażeń wirusem HPV wysokiego ryzyka jest silnie zróżnicowana i zależy od kilku czynników, z których najistotniejszym jest wiek.<sup>36,38</sup> Prewalencja zakażeń HPV wykrywanych poprzez detekcję DNA tego wirusa była przedmiotem wielu badań, jednak tylko w nielicznych badaniach podawana jest prewalencja określona w oparciu o detekcję onkogenego mRNA wirusa HPV. Kobiety z różnych ośrodków klinicznych (n=18), pochodzące z różnych obszarów geograficznych i populacji (10 stanów w USA), włączono do prospektywnego badania klinicznego pod nazwą CLEAR.<sup>38</sup> Prewalencję próbek dodatnich w kierunku mRNA wirusa zaobserwowaną w badaniu klinicznym na podstawie wyników testu Aptima HPV w systemie Panther System poddano klasyfikacji ogólnej, z podziałem na grupy wiekowe i z podziałem na ośrodki badające. Tabela 1 przedstawia wyniki populacji z atypowymi komórkami nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym charakterze (ASC-US) i populacji ujemnej w kierunku zmian śródnabłonkowych lub złośliwych (NILM).

**Tabela 1:** Prewalencja mRNA wirusa HPV wysokiego ryzyka z podziałem na grupy wiekowe i ośrodki badające oraz prewalencja łączna

	% wyników dodatnich (x/n)	
	Populacja ASC-US (≥21 lat)	Populacja NILM (≥30 lat)
<b>Wszystkie</b>	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
<b>Grupa wiekowa (lata)</b>		
<b>od 21 do 29</b>	60,0 (251/418)	ND
<b>od 30 do 39</b>	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
<b>≥40</b>	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
<b>Ośrodek badający</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)

ND = Nie dotyczy

## Projekt badania klinicznego testu Aptima HPV z próbkami cytologicznymi na podłożu ThinPrep

Test Aptima HPV w systemie Panther System oceniono podczas prospektywnego, wieloośrodkowego badania klinicznego pod nazwą CLEAR prowadzonego w USA przy wykorzystaniu pozostałości próbek do badań cytologicznych pozyskanych od kobiet skierowanych na takie badania, które zgodziły się na wykorzystanie ich materiału w badaniu klinicznym.<sup>38</sup>

Test Aptima HPV po raz pierwszy wprowadzono na rynek w 2008 roku jako test wykonywany w systemie Tigris™ DTS System. W 2011 roku rozszerzono wskazania do stosowania testu genotypującego Aptima HPV, umożliwiając wykonywanie go w systemie Panther System. Panther System to przyrząd, który stanowi alternatywę dla systemu Tigris DTS System i jest od niego mniejszy. Oba systemy są przeznaczone do całkowitej automatyzacji diagnostycznych testów zamplifikowanych kwasów nukleinowych. Wybrane badania pod kątem skuteczności działania testu przeprowadzone w systemie Tigris DTS System wykorzystano do potwierdzenia charakterystyki działania testu w systemie Panther System.

### Badanie kliniczne CLEAR — ocena stanu początkowego

Badanie CLEAR zostało przeprowadzone w celu określenia charakterystyki klinicznej testu Aptima HPV stosowanego w systemie Tigris DTS System do detekcji śródnabłonkowych neoplazji szyjki macicy stopnia 2 i poważniejszych zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy ( $\geq$ CIN2). Badanie CLEAR obejmowało ocenę początkowego stanu pacjentek i 3-letni okres kontrolny. Kobiety były kwalifikowane do grupy ASC-US albo do grupy NILM na podstawie wyników rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Populacja grupy ASC-US obejmowała kobiety w wieku 21 lat i starsze z wynikami badań cytologicznych wykazującymi obecność komórek ASC-US, a populacja grupy NILM obejmowała kobiety w wieku 30 lat i starsze z wynikami badań cytologicznych wykazującymi brak zmian (NILM). Grupa NILM w zamierzeniu służyła dodatkowemu monitorowaniu u kobiet w wieku 30 lat i starszych, ponieważ kobiety w tej grupie wiekowej z wynikami badań cytologicznych wykazującymi stopień wyższy niż ASC-US powinny być kierowane na kolposkopię niezależnie od wyniku badania w kierunku HPV.<sup>39</sup>

Do badania włączono kobiety z 18 ośrodków klinicznych, głównie z poradni położniczych/ginekologicznych zlokalizowanych w różnych obszarach geograficznych, należące do różnych populacji. Zakwalifikowane kobiety były przypisywane do grupy ASC-US albo do grupy NILM na podstawie próbki do badań cytologicznych na podłożu płynnym ThinPrep, z którą zostały skierowane do badania klinicznego. Na początku badania klinicznego pozostałości próbek pobranych od kobiet z grupy ASC-US i z grupy NILM przebadano zarówno testem Aptima HPV w systemie Tigris DTS System, jak i dostępnym na rynku testem wykrywającym DNA wirusa HPV. Następnie próbki przeniesiono do archiwum, gdzie były przechowywane w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$  do momentu przebadania testem Aptima HPV w systemie Panther System.

Na początku badania klinicznego CLEAR wszystkie kobiety z grupy ASC-US zostały skierowane na kolposkopię niezależnie od wyników testów w kierunku HPV. Przeprowadzono łyżeczkowanie szyjki macicy (endocervical curettage, ECC) i biopsje (1 biopsja w każdym z 4 kwadrantów). Tam, gdzie widoczna była zmiana chorobowa, wykonywano biopsję skrawkową (metodą celowaną; 1 biopsja na zmianę), a w kwadrantach bez widocznych zmian chorobowych biopsje wykonywano w miejscu przejścia nabłonka płaskokomórkowego w walcowatokomórkowy (metodą losową).

W grupie NILM kobiety z dodatnim wynikiem testu Aptima HPV w systemie Tigris DTS System i/lub dostępnego w handlu testu wykrywającego DNA wirusa HPV, a także losowo wybrane kobiety z ujemnymi wynikami obu testów skierowane zostały na kolposkopię w ramach oceny stanu początkowego. Losowo wybrane kobiety z ujemnymi wynikami obu testów uwzględniono w tych skierowaniach, aby skorygować obciążenie selektywnością skierowań przy wykorzystaniu skorygowanych oszacowań charakterystyki działania wygenerowanych metodą wielokrotnych podstawień. U każdej kobiety poddanej kolposkopii wykonano łyżeczkowanie szyjki macicy (ECC). Biopsje wykonano tylko z widocznych zmian chorobowych (metoda celowana; 1 biopsja na zmianę).

O tym, czy pacjentkę uznano za chorą, decydował konsensus panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny, przy czym wymagana była zgodna opinia co najmniej 2 doświadczonych histopatologów. Ekspertom tym nie ujawniano wyników testów w kierunku HPV uzyskanych u pacjentek. Eksperci nie znali również wyników badań cytologicznych i nie byli informowani wzajemnie o swoich rozpoznaniach histologicznych. Jeśli opinie 3 histopatologów były sprzeczne, wszyscy 3 oglądali preparaty pod jednym mikroskopem dla wielu obserwatorów, aby uzgodnić konsensus. Badaczom, lekarzom ani pacjentkom nie ujawniano wyników testów w kierunku HPV aż do zakończenia kolposkopii, aby uniknąć obciążenia wyniku.

Na początku badania oceniono kliniczną charakterystykę działania testu Aptima HPV stosowanego do detekcji neoplazji  $\geq$ CIN2, śródnałonkowych neoplazji szyjki macicy stopnia 3 lub poważniejszych zmian w obrębie szyjki macicy ( $\geq$ CIN3), porównując jego wyniki ze stanem pacjentek określonym na początku badania. Określono również kliniczną charakterystykę działania dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV, aby możliwe było bezpośrednie porównywanie wyników tego testu z wynikami testu Aptima HPV.

## Badanie CLEAR — testy kontrolne

Kobiety z grupy NILM z 14 ośrodków klinicznych kwalifikowały się do udziału w 3-letniej fazie kontrolnej badania, jeśli: i) zostały poddane kolposkopii na początku badania klinicznego i nie stwierdzono u nich zmiany  $\geq$ CIN2 lub ii) nie zostały poddane kolposkopii na początku badania klinicznego. Faza kontrolna badania klinicznego składała się z wizyt odbywanych w odstępach rocznych. Podczas tych wizyt od każdej kobiety pobierano wymaz z szyjki macicy, a niektóre kobiety badano dostępnym na rynku testem w kierunku HPV. Kobiety, u których w okresie kontrolnym badania cytologiczne wykazały obecność komórek ASC-US lub poważniejsze zmiany chorobowe były kierowane na kolposkopię wykonywaną według tych samych procedur biopsji i badania histopatologicznego, co w grupie NILM na początku badania klinicznego. Na wizycie kontrolnej oceniano stan chorobowy szyjki macicy, a wynik tej oceny uznawano za „ujemny”, gdy badanie cytologiczne wykazało brak zmian (NILM) albo, w przypadku kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań cytologicznych, gdy konsensus panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny wskazywał na stan prawidłowy lub zmiany CIN1. Kobiety, u których w okresie kontrolnym wykryto zmiany  $\geq$ CIN2, wyłączano z fazy kontrolnej, i nie odbywały one dalszych wizyt po wykryciu zmian  $\geq$ CIN2. Uznawano, że kobiety, u których nie wykryto zmian  $\geq$ CIN2 w okresie kontrolnym, ale które odbyły wizyty kontrolne po roku 1 i/lub po roku 2 i po roku 3, ukończyły fazę kontrolną.

Przeprowadzenie fazy kontrolnej służyło porównaniu skumulowanego ryzyka wystąpienia w ciągu 3 lat zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy u kobiet z początkowo dodatnimi wynikami testu Aptima HPV oraz u kobiet z początkowo ujemnymi wynikami testu Aptima HPV. To, czy stan chorobowy szyjki macicy wystąpił w okresie 3 lat, określano w następujący sposób:

- Stan dodatni, tj. wystąpienie zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy ( $\geq$ CIN2 i/lub  $\geq$ CIN3) — kobiety, u których wykryto zmiany  $\geq$ CIN2 na początku badania klinicznego lub w fazie kontrolnej.
- Stan ujemny, tj. brak zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy ( $<$ CIN2) — kobiety, które ukończyły fazę kontrolną bez wykrycia zmian  $\geq$ CIN2 i u których nie stwierdzono stanu „nieokreślonego”.
- Stan nieokreślony — kobiety z nieprawidłowymi wynikami badania cytologicznego w fazie kontrolnej, u których nie określono konsensusu panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny, oraz kobiety z nieodpowiednio wykonanym rozmazem szyjkowym podczas ich ostatniej wizyty.
- Pacjentki utracone dla potrzeb obserwacji — kobiety, które nie ukończyły fazy kontrolnej, i u których jednocześnie nie stwierdzono stanu „nieokreślonego”.

Kliniczną charakterystykę działania testu Aptima HPV w systemie Panther System w zakresie wykrywania zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 oceniono w kontekście występowania zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy w okresie 3-letnim.

## Charakterystyka działania systemu Panther System

### Populacja ASC-US w wieku $\geq 21$ lat: kliniczna charakterystyka działania testu Aptima HPV

Łącznie do grupy ASC-US zakwalifikowano 1252 kobiety w wieku 21 lat lub starsze z wynikami badań cytologicznych wykazującymi obecność komórek ASC-US. Z tej liczby 294 kobiety zostały wycofane. Pozostałe 958 kobiet zakwalifikowano do badania w systemie Panther System. Próbkę dwóch kobiet nie były dostępne, a u 19 nie określono rozpoznania choroby; wszystkie te przypadki wyłączono z analizy. Pozostałe 937 kobiet uwzględnionych w analizie ukończyło 21 lat, miało wyniki badania cytologicznego wskazujące na występowanie komórek ASC-US, określone wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System i określony jednoznacznie stan wystąpienia albo niewystąpienia choroby. U dziewięćdziesięciu jeden (91) kobiet stwierdzono zmiany  $\geq$ CIN2, a u czterdziestu jeden (41) zmiany  $\geq$ CIN3. Prewalencja zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 wśród kobiet uwzględnionych w analizie, u których wyniki badań cytologicznych wykazywały obecność komórek ASC-US, wynosiła odpowiednio 9,7% i 4,4%. Tabela 2 przedstawia wyniki testu Aptima HPV w zestawieniu z rozpoznaniem postawionymi w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny.

**Tabela 2:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq 21$  lat: Wyniki testu Aptima HPV w zestawieniu z rozpoznaniem postawionymi w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny

Wynik testu Aptima HPV*	Test wykrywający DNA wirusa HPV	Rozpoznanie postawione w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny						
		Stan nieokreślony**	Stan prawidłowy	CIN1	CIN2	CIN3	Rak	Ogółem
Dodatni	Dodatni	6	178	110	40	32	1	367
Dodatni	Ujemny	0	5	2	0	2	0	9
Dodatni	Brak wyniku***	0	15	11	0	2	0	28
Ujemny	Dodatni	0	39	15	3	3	0	60
Ujemny	Ujemny	10	372	53	7	1	0	443
Ujemny	Brak wyniku***	3	39	7	0	0	0	49
<b>Ogółem</b>		19	648	198	50	40	1****	956

\*Dla wszystkich próbek uzyskano ważne wyniki końcowe (po pierwszym teście lub po wyeliminowaniu przyczyn nieważności pierwszego testu zgodnie z procedurą).

\*\*19 pacjentek zostało poddanych kolposkopii, ale z następujących przyczyn nie było możliwe ustalenie rozpoznania: Uzyskano <5 preparatów biopsyjnych, wszystkie wyłącznie z wynikami badań histopatologicznych wskazującymi na stan prawidłowy/CIN1 (n=15), brak preparatów biopsyjnych (n=3), zagubiono wszystkie preparaty biopsyjne (n=1).

\*\*\*U 77 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

\*\*\*\*U jednej pacjentki stwierdzono raka gruczołowego in situ (AIS).

Tabela 3 zawiera oszacowania klinicznej charakterystyki działania testu Aptima HPV, w tym jego czułości, swoistości, dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) i ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) w detekcji zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3; przedstawiono oszacowania wyznaczone na podstawie wszystkich biopsji oraz wyłącznie na podstawie biopsji



kierowanych. W tabeli przedstawiono również analogiczne oszacowania dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV.

**Tabela 3:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq 21$  lat: Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$

	Charakterystyka działania	Test Aptima HPV N=937		Test wykrywający DNA HPV N=863*	
		Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
$\geq \text{CIN}2$	<b>Wszystkie biopsje</b>				
	<b>Czułość (%)</b>	84,6 (77/91)	(75,8; 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5; 93,8)
	<b>Swoistość (%)</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>Prewalencja (%)</b>	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	<b>Biopsje celowane**</b>				
	<b>Czułość (%)</b>	90,0 (54/60)	(79,9; 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8; 97,3)
	<b>Swoistość (%)</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>Prewalencja (%)</b>	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
$\geq \text{CIN}3$	<b>Wszystkie biopsje</b>				
	<b>Czułość (%)</b>	90,2 (37/41)	(77,5; 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7; 97,3)
	<b>Swoistość (%)</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>Prewalencja (%)</b>	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	<b>Biopsje celowane**</b>				
	<b>Czułość (%)</b>	93,1 (27/29)	(78,0; 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3; 99,4)
	<b>Swoistość (%)</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>Prewalencja (%)</b>	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

\*U 74 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

\*\*Konsensus co do wyników badań histopatologicznych uzyskano wyłącznie na podstawie materiału z biopsji celowanych. Kobiety, u których nie wykonano biopsji celowanych, miały prawidłowy wynik kolposkopii i w analizie uwzględnione są jako wolne od choroby (odpowiednio  $< \text{CIN}2$  i  $< \text{CIN}3$ ). W ocenie materiału pochodzącego wyłącznie z biopsji celowanych nie zawsze udawało się osiągnąć konsensus.

Przy ocenie wszystkich biopsji szacowane wartości czułości testu Aptima HPV i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV były podobne w przypadkach, w których dostępne były wyniki obu testów pozwalające na wykrycie zmian  $\geq$ CIN2 lub  $\geq$ CIN3 (różnice w szacowanej czułości nie były statystycznie istotne). W przypadku zmian  $\geq$ CIN2 różnica czułości wynosiła 4,5% (95-procentowy przedział ufności: -12,2%, 2,5%). Szacowana swoistość testu Aptima HPV przy detekcji zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 była wyższa od szacowanej swoistości dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV (różnice swoistości były statystycznie znamienne). W przypadku zmian  $\geq$ CIN2 różnica swoistości wynosiła 6,1% (95-procentowy przedział ufności: 4,2%, 8,2%). Ujemne wartości predykcyjne (NPV) były podobne, ale przy detekcji zmian  $\geq$ CIN2 dodatnia wartość predykcyjna (PPV) testu Aptima HPV była nieznacznie wyższa od wartości PPV dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV (19,3% wobec 18,8%).

Spośród 91 przypadków  $\geq$ CIN2 60 (65,9%) wykryto dzięki biopsjom celowanym, a 31 (34,1%) na podstawie biopsji losowych lub łyżeczkowania szyjki macicy (ECC) (tj. na podstawie materiału niepochodzącego z biopsji celowanych). Spostrzeżenia te są porównywalne z wynikami przedstawionymi w opublikowanych badaniach, w których około 25%–40% przypadków  $\geq$ CIN2 wykrywano w materiałach uzyskanych wyłącznie z biopsji losowych i/lub łyżeczkowania szyjki macicy (ECC)<sup>40,41</sup>. Gdyby występowanie lub niewystępowanie choroby określano wyłącznie na podstawie biopsji celowanych (przy założeniu, że kobiety, u których takich biopsji nie wykonano miały prawidłowe wyniki badań histopatologicznych, ponieważ nie stwierdzono u nich widocznych zmian chorobowych), prevalencja zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 w badaniu klinicznym wyniosłaby odpowiednio 6,4% i 3,1%. Szacowana czułość kliniczna obu testów przy detekcji zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 była wyższa, gdy uwzględniono tylko biopsje celowane, niż w przypadku uwzględnienia wszystkich biopsji. Swoistość kliniczna obu testów, gdy uwzględniono tylko biopsje celowane, była podobna do swoistości wyznaczonej z uwzględnieniem wszystkich biopsji. W związku z tym, przy uwzględnieniu tylko biopsji celowanych, swoistość testu Aptima HPV była istotnie wyższa od swoistości dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV.

W tabelach Tabela 4 i Tabela 5 przedstawiono oszacowania charakterystyki klinicznej testu Aptima HPV i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV z podziałem na grupy wiekowe (odpowiednio przy wykrywaniu zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3, z uwzględnieniem wszystkich biopsji).

**Tabela 4:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq 21$  lat: Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq \text{CIN}2$  z podziałem na grupy wiekowe

	Charakterystyka działania	Test Aptima HPV N=937		Test wykrywający DNA HPV N=863*	
		Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
Od 21 do 29 lat		N=415		N=389	
	Czułość (%)	88,5 (54/61)	(78,2; 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1; 98,3)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
Od 30 do 39 lat		N=261		N=238	
	Czułość (%)	85,0 (17/20)	(64,0; 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4; 91,9)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
$\geq 40$ lat		N=261		N=236	
	Czułość (%)	60,0 (6/10)	(31,3; 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7; 89,2)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

\*U 74 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

**Tabela 5:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq 21$  lat: Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq \text{CIN}3$  z podziałem na grupy wiekowe

	Charakterystyka działania	Test Aptima HPV N=937		Test wykrywający DNA HPV N=863*	
		Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
Od 21 do 29 lat		N=415		N=389	
	Czułość (%)	96,3 (26/27)	(81,7; 99,3)	100 (25/25)	(86,7; 100)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
Od 30 do 39 lat		N=261		N=238	
	Czułość (%)	88,9 (8/9)	(56,5; 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3; 93,7)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
$\geq 40$ lat		N=261		N=236	
	Czułość (%)	60,0 (3/5)	(23,1; 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6; 96,4)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*U 74 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

Tabela 6 przedstawia ryzyko bezwzględne wystąpienia choroby ( $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3, na podstawie wszystkich biopsji) związane z wynikami testu Aptima HPV oraz ryzyko względne choroby związane z dodatnimi i ujemnymi wynikami testu Aptima HPV. W tej samej tabeli przedstawiono analogiczne dane dotyczące dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV. Ryzyko względne wystąpienia zmian  $\geq$ CIN2 wynosiło 7,4 (95-procentowy przedział ufności: 4,3, 13,0), co oznacza, że u kobiety z dodatnim wynikiem testu Aptima HPV istniało 7,4 raza większe prawdopodobieństwo występowania zmian  $\geq$ CIN2 niż u kobiety z ujemnym wynikiem testu Aptima HPV. Ryzyko względne wystąpienia zmian  $\geq$ CIN3 wynosiło 12,5 (95-procentowy przedział ufności: 4,5; 34,9).

**Tabela 6:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq$ 21 lat: Bezwzględne i względne ryzyko występowania zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV

	Wynik testu	Test Aptima HPV N=937		Test wykrywający DNA HPV N=863*	
		Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq$ CIN2	Dodatni	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)
	Ujemny	2,6 (14/539) (1,5; 4,0)		2,3 (10/442) (1,2; 3,8)	
	Prewalencja (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
$\geq$ CIN3	Dodatni	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)
	Ujemny	0,7 (4/539) (0,2; 1,7)		0,7 (3/442) (0,2; 1,7)	
	Prewalencja (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

\*U 74 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

Tabela 7 przedstawia oszacowane ryzyko bezwzględne i względne wystąpienia choroby ( $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3, na podstawie wszystkich biopsji) związane z wynikami testu Aptima HPV i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV z podziałem na grupy wiekowe.

**Tabela 7:** Populacja ASC-US w wieku  $\geq$ 21 lat: Bezwzględne i względne ryzyko występowania zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV z podziałem na grupy wiekowe

	Wiek	Wynik testu	Test Aptima HPV N=937		Test wykrywający DNA HPV N=863*	
			Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq$ CIN2	Od 21 do 29 lat		N=415		N=389	
		Dodatni	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)
		Ujemny	4,2 (7/166) (1,9; 7,7)		2,5 (3/120) (0,6; 6,4)	
		Prewalencja (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	Od 30 do 39 lat		N=261		N=238	
		Dodatni	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)
		Ujemny	1,8 (3/163) (0,4; 4,3)		2,9 (4/139) (0,9; 5,9)	
		Prewalencja (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	$\geq$ 40 lat		N=261		N=236	
Dodatni		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)	
Ujemny		1,9 (4/210) (0,6; 3,4)		1,6 (3/183) (0,4; 3,4)		
Prewalencja (%)		3,8 (10/261)		4,2 (10/236)		
$\geq$ CIN3	Od 21 do 29 lat		N=415		N=389	
		Dodatni	10,4 (26/249) (9,0; 11,5)	17,3 (2,4; 127)	9,3 (25/269) (8,2; 10,0)	Brak możliwości obliczenia
		Ujemny	0,6 (1/166) (0,0; 2,8)		0,0 (0/120) (0,0; 2,5)	
		Prewalencja (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	Od 30 do 39 lat		N=261		N=238	
		Dodatni	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)
		Ujemny	0,6 (1/163) (0,0; 2,4)		1,4 (2/139) (0,2; 3,6)	
		Prewalencja (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	$\geq$ 40 lat		N=261		N=236	
		Dodatni	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)
		Ujemny	1,0 (2/210) (0,1; 2,0)		0,5 (1/183) (0,0; 1,8)	
		Prewalencja (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*U 74 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

## Populacja NILM w wieku $\geq 30$ lat: Kliniczna charakterystyka działania testu Aptima HPV z próbkami do badań cytologicznych na podłożu płynnym ThinPrep na początku badania klinicznego

Łącznie do grupy NILM zakwalifikowano 11 644 kobiety z wynikami badań cytologicznych wykazującymi brak zmian (NILM), z czego 773 kobiety wycofano z badania. Pozostałe 10 871 kobiet zakwalifikowano do badania w systemie Panther System. Próbkami jedenastu kobiet nie były dostępne, dlatego kobiety te zostały wyłączone z oceny testu Aptima HPV w systemie Panther System na początku badania klinicznego. Pozostałe 10 860 kobiet uwzględnionych w analizie ukończyło 30 lat, miało wyniki badania cytologicznego wykazujące brak zmian (NILM) oraz określone wyniki testu Aptima HPV w Panther System. Spośród 512 kobiet z dodatnimi wynikami testu Aptima HPV w systemie Panther System u 284 wykonano kolposkopię na początku badania klinicznego. Spośród 10 348 kobiet z ujemnymi wynikami testu Aptima HPV u 580 wykonano kolposkopię na początku badania klinicznego. U dwudziestu (20) kobiet występowały zmiany  $\geq$ CIN2, a u jedenastu (11) występowały zmiany  $\geq$ CIN3; u 798 wyniki badań histopatologicznych wykazały stan prawidłowy/zmiany CIN1; u 46 kobiet stan obecności bądź braku choroby był nieokreślony. Tabela 8 przedstawia wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System w zestawieniu z rozpoznaniem postawionymi w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny na początku badania klinicznego.

**Tabela 8:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Wyniki testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w zestawieniu z rozpoznaniem postawionymi w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny na początku badania klinicznego

Wynik testu Aptima HPV*	Test wykrywający DNA wirusa HPV	Rozpoznanie postawione w wyniku osiągnięcia konsensusu przez panel ekspertów oceniających materiał histologiczny						
		Stan nieokreślony**	Stan prawidłowy	CIN1	CIN2	CIN3	Rak	Ogółem
Dodatni	Dodatni	11	211	12	4	7	2	247
Dodatni	Ujemny	2	19	0	0	0	1	22
Dodatni	Brak wyniku***	2	12	1	0	0	0	15
Ujemny	Dodatni	10	170	7	2	1	0	190
Ujemny	Ujemny	20	353	9	2	0	0	384
Ujemny	Brak wyniku***	1	4	0	1	0	0	6
<b>Ogółem</b>		46	769	29	9	8	3****	864

\*Dla wszystkich próbek uzyskano ważne wyniki końcowe (po pierwszym teście lub po wyeliminowaniu przyczyn nieważności pierwszego testu zgodnie z procedurą).

\*\*46 pacjentek zostało poddanych kolposkopii, ale z następujących przyczyn nie było możliwe ustalenie rozpoznania: preparaty biopsyjne uznane za nienadające się do badania (n=29), brak preparatów biopsyjnych (n=15), zagubienie preparatów biopsyjnych (n=2).

\*\*\*U 21 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

\*\*\*\*U trzech kobiet stwierdzono raka gruczołowego in situ (AIS).

Łącznie na początku badania klinicznego u 10 042 kobiet stan obecności bądź braku choroby był niezwyfikowany (w tej liczbie uwzględniono też pacjentki w stanie nieokreślonym) (Tabela 9). Ponieważ na kolposkopię skierowano tylko losowo wybrane kobiety z ujemnymi wynikami obu testów (Aptima HPV w systemie Tigris DTS System i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV), w tej grupie udział kobiet z niezwyfikowanym stanem obecności bądź braku choroby był wysoki (96,6%).

Aby skorygować to obciążenie selektywnością skierowań, zastosowano metodę wielokrotnych podstawień w celu oszacowania liczby kobiet, u których rozpoznano by obecność choroby, gdyby wszystkie kobiety zostały poddane kolposkopii. Przedstawiono oszacowania charakterystyki działania testów na podstawie analizy 818 przypadków ze zweryfikowanym stanem obecności bądź braku choroby, zarówno skorygowanym pod względem obciążenia selektywnością skierowań, jak i bez korekty.

**Tabela 9:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Klasyfikacja kobiet z grupy NILM uwzględnionych w analizie wg wyników testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV, obecności lub braku choroby ( $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3) oraz weryfikacji obecności lub braku choroby

Wynik testu Aptima HPV*		Test wykrywający DNA wirusa HPV	Ogółem kobiet	Zweryfikowany stan chorobowy: $\geq$ CIN2		Zweryfikowany stan chorobowy: $\geq$ CIN3		Niezwyfikowany stan chorobowy
Panther System	Tigris DTS System			Kobiety chore ( $\geq$ CIN2)	Kobiety wolne od choroby (<CIN2)	Kobiety chore ( $\geq$ CIN3)	Kobiety wolne od choroby (<CIN3)	Kobiety o nieznanym stanie obecności choroby (% nieznanych)
Dodatni	Dodatni	Dodatni	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Dodatni	Dodatni	Ujemny	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Dodatni	Dodatni	Brak wyniku**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Dodatni	Ujemny	Dodatni	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Dodatni	Ujemny	Ujemny	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Dodatni	Ujemny	Brak wyniku**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Ujemny	Dodatni	Dodatni	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Ujemny	Dodatni	Ujemny	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Ujemny	Dodatni	Brak wyniku**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Ujemny	Ujemny	Dodatni	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Ujemny	Ujemny	Ujemny	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6%)
Ujemny	Ujemny	Brak wyniku**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
<b>Ogółem</b>			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5%)

\*Dla wszystkich próbek uzyskano wyniki końcowe (po pierwszym teście lub po wyeliminowaniu przyczyn nieważności pierwszego testu zgodnie z procedurą).

\*\*U 631 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.



Skorygowana prevalencja zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 wśród kobiet z wynikami badań cytologicznych wykazujących brak zmian (NILM) wynosiła odpowiednio 0,9% i 0,4%. Tabela 10 przedstawia skorygowane oszacowane ryzyko bezwzględne i względne wykrycia zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 na początku badania. Ryzyko względne wystąpienia zmian  $\geq$ CIN2 wynosiło 7,5 (95-procentowy przedział ufności: 2,1, 26,3), co oznacza, że u kobiety z dodatnim wynikiem testu Aptima HPV istniało 7,5 raza większe prawdopodobieństwo występowania zmian  $\geq$ CIN2 niż u kobiety z ujemnym wynikiem testu Aptima HPV. Ryzyko względne wystąpienia zmian  $\geq$ CIN3 wynosiło 24,9 (95-procentowy przedział ufności: 2,0; 307,0). Tabela 11 przedstawia nieskorygowane oszacowane ryzyko bezwzględne i względne wykrycia zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 na początku badania klinicznego w całej populacji. Tabela 12 przedstawia analogiczne dane z podziałem na grupy wiekowe.

**Tabela 10:** Populacja NILM w wieku  $\geq$ 30 lat: Bezwzględne i względne ryzyko występowania zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV (oszacowania ze skorygowanym obciążeniem selektywnością skierowań) na początku badania klinicznego

	Wynik testu	Test Aptima HPV		Test wykrywający DNA wirusa HPV	
		Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq$ CIN2	Dodatni	4,5 (2,7; 7,4)	7,5 (2,1; 26,3)	3,7 (2,3; 6,1)	7,3 (1,6; 33,5)
	Ujemny	0,6 (0,2; 1,9)		0,5 (0,1; 2,1)	
	Prewalencja (%)	0,9		0,9	
$\geq$ CIN3	Dodatni	3,0 (1,6; 5,5)	24,9 (2,0; 307,0)	2,3 (1,3; 4,1)	21,0 (1,0; 423,8)
	Ujemny	0,1 (0,0; 1,7)		0,1 (0,0; 2,4)	
	Prewalencja (%)	0,4		0,4	

**Tabela 11:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Bezwzględne i względne ryzyko występowania zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$  związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV (oszacowania nieskorygowane) na początku badania klinicznego

	Wynik testu	Test Aptima HPV N=818		Test wykrywający DNA HPV N=800*	
		Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq \text{CIN}2$	Dodatni	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)
	Ujemny	1,1 (6/549) (0,5; 1,9)		0,8 (3/384) (0,2; 1,9)	
	Prewalencja (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq \text{CIN}3$	Dodatni	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)
	Ujemny	0,2 (1/549) (0,0; 0,8)		0,3 (1/384) (0,0; 1,1)	
	Prewalencja (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*U 18 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

**Tabela 12:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Bezwzględne i względne ryzyko występowania zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$  związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV z podziałem na grupy wiekowe (oszacowania nieskorygowane) na początku badania klinicznego

	Wiek	Wynik testu	Test Aptima HPV N=818		Test wykrywający DNA HPV N=800*	
			Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq \text{CIN}2$	Od 30 do 39 lat		N=383		N=376	
		Dodatni	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)
		Ujemny	0,9 (2/230) (0,1; 2,2)		1,2 (2/161) (0,2; 3,2)	
		Prewalencja (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	$\geq 40$ lat		N=435		N=424	
		Dodatni	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)
Ujemny		1,3 (4/319) (0,4; 2,3)	0,4 (1/223) (0,0; 1,8)			
Prewalencja (%)		2,5 (11/435)		2,4 (10/424)		
$\geq \text{CIN}3$	Od 30 do 39 lat		N=383		N=376	
		Dodatni	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)
		Ujemny	0,4 (1/230) (0,0; 1,6)		0,6 (1/161) (0,0; 2,2)	
		Prewalencja (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	$\geq 40$ lat		N=435		N=424	
		Dodatni	4,3 (5/116) (2,2; 5,1)	Brak możliwości obliczenia	2,5 (5/201) (1,3; 2,8)	Brak możliwości obliczenia
Ujemny		0,0 (0/319) (0,0; 0,8)	0,0 (0/223) (0,0; 1,1)			
Prewalencja (%)		1,1 (5/435)		1,2 (5/424)		

\*U 18 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

Tabela 13 zawiera skorygowane oszacowania klinicznej charakterystyki działania testu Aptima HPV, w tym jego czułości, swoistości, dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) i ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) w detekcji zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 na początku badania klinicznego. W tabeli przedstawiono również analogiczne oszacowania charakterystyki dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV. Tabela 14 zawiera nieskorygowane oszacowania klinicznej charakterystyki działania. Test Aptima HPV i dostępny na rynku test wykrywający DNA wirusa HPV mają podobną czułość, natomiast test Aptima HPV charakteryzował się znacznie wyższą swoistością (w nienakładających się 95-procentowych przedziałach ufności). Oszacowane wartości predykcyjne testu Aptima HPV były klinicznie istotne i podobne do oszacowań dla dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV. Ujemne wartości predykcyjne (NPV) były podobne, ale przy detekcji zmian  $\geq$ CIN2 dodatnia wartość predykcyjna (PPV) testu Aptima HPV była nieznacznie wyższa od wartości PPV dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV (4,5% wobec 3,7%).

**Tabela 13:** Populacja NILM w wieku  $\geq$ 30 lat: Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 (oszacowania ze skorygowanym obciążeniem selektywności skierowań) na początku badania klinicznego

	Charakterystyka działania	Test Aptima HPV		Test wykrywający DNA wirusa HPV	
		Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
$\geq$ CIN2	Czułość (%)	28,4	(4,9; 51,8)	35,4	(3,8; 66,9)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Czułość (%)	54,0	(3,6; 100)	56,4	(0,4; 100)
	Swoistość (%)	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)
	Prewalencja (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

**Tabela 14:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$  (oszacowania nieskorygowane) na początku badania klinicznego

	Charakterystyka działania	Test Aptima HPV N=818		Test wykrywający DNA HPV N=800*	
		Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
$\geq \text{CIN}2$	Czułość (%)	70,0 (14/20)	(48,1; 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4; 94,5)
	Swoistość (%)	68,0 (543/798)	(64,7; 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3; 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5; 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9; 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1; 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1; 99,8)
	Prewalencja (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq \text{CIN}3$	Czułość (%)	90,9 (10/11)	(62,3; 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3; 98,4)
	Swoistość (%)	67,9 (548/807)	(64,6; 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1; 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5; 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6; 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2; 100)	99,7 (383/384)	(98,9; 100)
	Prewalencja (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*U 18 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

Bezpośrednie porównanie testu Aptima HPV w systemie Panther System i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV wykazuje, że mają one podobną czułość i że test Aptima HPV ma istotnie statystycznie większą czułość przy wykrywaniu zmian  $\geq \text{CIN}2$ , czego dowodzą stosunki liczby wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich (odpowiednio Tabela 15 i Tabela 16).

**Tabela 15:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Stosunek liczby wyników prawdziwie dodatnich (test Aptima HPV/test wykrywający DNA wirusa HPV) u kobiet ze zmianami  $\geq \text{CIN}2$  (oszacowanie nieskorygowane) na początku badania klinicznego

		Test wykrywający DNA wirusa HPV		Ogółem
		Dodatni	Ujemny	
Test Aptima HPV	Dodatni	13	1	14 (73,7%)
	Ujemny	3	2	5
	Ogółem	16 (84,2%)	3	19

Stosunek liczby wyników prawdziwie dodatnich = 0,88 (14/16) (95-procentowy przedział ufności: 0,65; 1,10)

**Tabela 16:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Stosunek liczby wyników fałszywie dodatnich (test Aptima HPV/test wykrywający DNA wirusa HPV) u kobiet ze zmianami  $< \text{CIN}2$  (oszacowanie nieskorygowane) na początku badania klinicznego

		Test wykrywający DNA wirusa HPV		Ogółem
		Dodatni	Ujemny	
Test Aptima HPV	Dodatni	223	19	242 (31,0%)
	Ujemny	177	362	539
	Ogółem	400 (51,2%)	381	781

Stosunek liczby wyników fałszywie dodatnich = 0,61 (242/400) (95-procentowy przedział ufności: 0,55; 0,66)

### Populacja NILM w wieku $\geq 30$ lat: Kliniczna charakterystyka działania testu Aptima HPV w systemie Panther System po 3-letniej fazie kontrolnej

Na początku badania klinicznego do fazy kontrolnej kwalifikowały się 10 843 kobiety uwzględnione w analizie, które ukończyły 30 lat i miały wyniki badania cytologicznego wykazujące brak zmian (NILM) oraz ważne wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System. Spośród kobiet, u których nie występowały zmiany  $\geq \text{CIN}2$ , 67,0% (7 247/10 823) odbyło wizytę kontrolną po 1. roku, na której wykonano rozmaz szyjkowy, 60,3% (6 517/10 814) odbyło taką wizytę po 2. roku, a 58,7% (6 339/10 807) po 3. roku. Ogółem badanie kliniczne ukończyło 58,8% (6 375/10 843) kobiet (są to kobiety, u których na początku badania klinicznego lub w fazie kontrolnej były obecne zmiany  $\geq \text{CIN}2$  i/lub które odbyły wymagane wizyty).

Spośród 10 843 kobiet kwalifikujących się do oceny 511 (4,7%) miało na początku badania klinicznego dodatnie wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System. Spośród tych 511 kobiet u 255 (49,9%) stwierdzono obecność lub brak choroby po 3 latach na podstawie badań cytologicznych lub wyników kolposkopii/biopsji. Pozostałe 10 332 kobiety miały ujemne wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System na początku badania klinicznego. Spośród tych 10 332 kobiet u 5 946 (57,5%) stwierdzono obecność lub brak choroby po 3 latach. Spośród 6 201 kobiet, u których stwierdzono obecność lub brak choroby po 3 latach, u 47 były obecne zmiany  $\geq \text{CIN}2$ , w tym u 23 były obecne zmiany  $\geq \text{CIN}3$ ; u 6 154 kobiet konsensus panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny wskazał na stan prawidłowy/zmiany  $\text{CIN}1$ . Tabela 17 zawiera uzyskane na początku badania klinicznego wyniki testu Aptima HPV w systemie Panther System i dostępnego na rynku testu wykrywającego DNA wirusa HPV, a także stan obecności albo braku choroby po 3 latach (z uwzględnieniem badań na początku badania klinicznego i wizyt kontrolnych) określony poprzez konsensus panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny.

**Tabela 17:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Klasyfikacja kobiet zakwalifikowanych do fazy kontrolnej według wyników testu Aptima HPV uzyskanych na początku badania klinicznego, wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV uzyskanych na początku badania klinicznego i stanu obecności albo braku choroby ( $\geq$ CIN2,  $\geq$ CIN3, stan niezwyfikowany) określonego w fazie początkowej i w fazie kontrolnej

Wynik testu Aptima HPV	Test wykrywający DNA wirusa HPV	Ogółem kobiet	Zweryfikowany stan chorobowy: $\geq$ CIN2		Zweryfikowany stan chorobowy: $\geq$ CIN3		Niezweryfikowany stan chorobowy	
			Kobiety chore ( $\geq$ CIN2)	Kobiety wolne od choroby (<CIN2)	Kobiety chore ( $\geq$ CIN3)	Kobiety wolne od choroby (<CIN3)	Pacjentki utracone dla potrzeb obserwacji	Brak możliwości określenia*
<b>Dodatni</b>	Dodatni	382	23	171	16	178	167	21
<b>Dodatni</b>	Ujemny	97	1	48	1	48	44	4
<b>Dodatni</b>	Brak wyniku**	32	2	10	1	11	17	3
<b>Ujemny</b>	Dodatni	281	5	129	2	132	130	17
<b>Ujemny</b>	Ujemny	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
<b>Ujemny</b>	Brak wyniku**	599	1	320	0	321	264	14
<b>Ogółem</b>		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

\*Kobiety z nieprawidłowymi wynikami badania cytologicznego w fazie kontrolnej, u których nie określono konsensusu panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny, oraz kobiety z nieodpowiednio wykonanym rozmazem szyjkowym podczas ich ostatniej wizyty. 174 kobiety bez możliwości określenia, czy choroba jest, czy nie jest obecna, ukończyły fazę kontrolną zgodnie z protokołem.

\*\*U 631 kobiet z wynikami testu Aptima HPV nie uzyskano wyników testu wykrywającego DNA wirusa HPV — głównie z powodu niewystarczającej objętości próbki do badania cytologicznego.

Skumulowane ryzyko wystąpienia choroby ( $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3) w okresie 3 lat wyznaczono przy użyciu estymatora Kaplan-Meier (analiza tabel przeżycia), z uwzględnieniem stanów chorobowych wykrytych na początku badania klinicznego i w fazie kontrolnej. Kobiety, u których występowały pewne oznaki choroby (wykryte komórki ASC-US lub poważniejsze wyniki badania cytologicznego), ale dla których nie określono wyniku na podstawie konsensusu panelu ekspertów oceniających materiał histologiczny, zostały uwzględnione w analizie poprzez zastosowanie metody wielokrotnych podstawień w celu predykcji liczby kobiet, u których rozpoznano by chorobę, gdyby zostały poddane kolposkopii.

Tabela 18 przedstawia skumulowane ryzyko bezwzględne i względne wykrycia zmian  $\geq$ CIN2 i  $\geq$ CIN3 w okresie 3 lat.

**Tabela 18:** Populacja NILM w wieku  $\geq 30$  lat: Bezwzględne i względne skumulowane ryzyko\* występowania zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$  w okresie 3 lat związane z wynikami testu Aptima HPV i testu wykrywającego DNA wirusa HPV na początku badania klinicznego

	Wynik testu	Test Aptima HPV		Test wykrywający DNA wirusa HPV	
		Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Ryzyko bezwzględne (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)
$\geq \text{CIN}2$	Dodatni	7,90 (5,50; 11,27)	24,45 (13,85; 43,15)	6,43 (4,50; 9,14)	22,71 (12,20; 42,30)
	Ujemny	0,32 (0,21; 0,51)		0,28 (0,17; 0,47)	
	Prewalencja (%)	0,68		0,68	
$\geq \text{CIN}3$	Dodatni	5,23 (3,34; 8,13)	57,11 (21,09; 154,62)	4,14 (2,62; 6,52)	51,34 (17,74; 148,58)
	Ujemny	0,09 (0,04; 0,23)		0,08 (0,03; 0,22)	
	Prewalencja (%)	0,34		0,35	

\*Wartości skumulowanego ryzyka w okresie 3-letnim skorygowane z uwzględnieniem innych możliwych obciążeń były podobne do podanych w tej tabeli. Z uwagi na przewidywane różnice między poziomami ryzyka po 1. i 2. roku w dwóch grupach kobiet uczestniczących w fazie kontrolnej (w grupie poddanej kolposkopii na początku badania klinicznego i grupie niepoddanej kolposkopii) podano wyłącznie skumulowane ryzyko dla obu grup w okresie 3-letnim.

Skumulowana prewalencja zmian  $\geq \text{CIN}2$  i  $\geq \text{CIN}3$  w okresie 3-letnim wśród kobiet z wynikami badań cytologicznych wykazujących brak zmian (NILM) wynosiła odpowiednio 0,68% i 0,34%. Ryzyko względne obecności zmian  $\geq \text{CIN}2$  wynosiło 24,45 (95-procentowy przedział ufności 13,85, 43,15), co oznacza, że u kobiety z dodatnim wynikiem testu Aptima HPV w systemie Panther System istniało 24,45 raza większe prawdopodobieństwo występowania zmian  $\geq \text{CIN}2$  niż u kobiety z ujemnym wynikiem testu Aptima HPV. Ryzyko względne wystąpienia zmian  $\geq \text{CIN}3$  wynosiło 57,11 (95-procentowy przedział ufności: 21,09; 154,62).



## Kliniczna charakterystyka działania testu Aptima HPV z próbkami do badań cytologicznych na podłożu płynnym SurePath

Próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym SurePath zostały pobrane od mieszkanek Kanady (n=558), które zostały skierowane na badanie dodatkowe z powodu jednego lub większej liczby nieprawidłowych wyników rozmazu szyjkowego, zakażenia wirusem HPV lub z innej przyczyny. Jedna porcja (0,5 ml) każdej próbki została przeniesiona do próbki do przenoszenia próbek Aptima, a następnie poddana obróbce za pomocą roztworu do przenoszenia Aptima. Za pomocą testu Aptima HPV przebadano po jednym powtórzeniu każdej próbki. Osobna porcja (1 ml) każdej próbki została wydzielona do przebadania za pomocą dostępnego na rynku testu PCR w kierunku wirusa HPV. Zarówno dla testu Aptima HPV, jak i dla testu PCR w kierunku wirusa HPV, obliczono kliniczną czułość detekcji stanu chorobowego, zdefiniowanego jako wynik  $\geq$ CIN3 w badaniu histopatologicznym. Wyniki (wraz z dodatnimi i ujemnymi wartościami predykcyjnymi) zawiera Tabela 19.

**Tabela 19:** Charakterystyka działania testu Aptima HPV i testu PCR w kierunku wirusa HPV w detekcji zmian  $\geq$ CIN3

Charakterystyka działania	Test Aptima HPV N=558		Test PCR w kierunku HPV N=558	
	Oszacowanie	(95% CI)	Oszacowanie	(95% CI)
<b>Czułość (%)</b>	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
<b>Swoistość (%)</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>Prewalencja (%)</b>	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

## Charakterystyka działania testu Aptima HPV z próbkami pobranymi do zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy

Od 735 pacjentek pobrano pary próbek do badania cytologicznego: jedną na podłożu płynnym ThinPrep i jedną do zestawu do pobierania i transportu próbek Aptima. Jeden mililitr (1,0 ml) każdej próbki do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep rozcieńczono w 2,9 ml podłoża do transportu próbek Aptima i przebadano jedno powtórzenie za pomocą testu Aptima HPV w systemie Tigris DTS System. Za pomocą testu Aptima HPV przebadano również jedno powtórzenie każdej próbki pobranej do zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy. Tabela 20 przedstawia informacje o procentowej zgodności wyników testu Aptima HPV uzyskanych na próbkach do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep i na próbkach pobranych do zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy.

Procentowa zgodność wyników dodatnich wyniosła 95,9% (95-procentowy przedział ufności: 92,6–97,8); procentowa zgodność wyników ujemnych wyniosła 95,5% (95-procentowy przedział ufności: 93,3–97,0); zgodność ogólna wyniosła 95,6% (95-procentowy przedział

uności: 93,9–96,9). Zaobserwowano silną korelację między próbkami do badania cytologicznego na podłożu płynnym a próbkami w zestawie do transportu ( $\kappa=0,90$ ).

**Tabela 20:** Ogólna zgodność wyników testu Aptima HPV na próbkach do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep i próbkach w zestawie do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy Aptima przebadanych w systemie Tigris DTS System

		Próbka do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep		Razem
		Dodatni	Ujemny	
Próbka z zestawu do pobierania i transportu próbek z szyjki macicy	Dodatni	234	22	256
	Ujemny	10	469	479
	<b>Razem</b>	244	491	735

Zgodność wyników dodatnich = 95,9% (92,6–97,8)

Zgodność wyników ujemnych = 95,5% (93,3–97,0)

Ogólna zgodność wyników = 95,6% (93,9–96,9)

Współczynnik kappa = 0,90

Próbki kliniczne dodatnie w kierunku HPV wysokiego ryzyka i ujemne w kierunku HPV wysokiego ryzyka zebrane z badań przesiewowych (wizyty rutynowe) i z badań po skierowaniu (kolposkopia) przy użyciu zestawu Aptima CSCT przebadano testem Aptima HPV w systemach Panther System i Tigris DTS System przy użyciu dwóch serii odczynników. Tabela 21 przedstawia informacje o zgodności wyników badań próbek pobranych przy użyciu zestawu CSCT wykonanych w systemie Panther System i w systemie Tigris DTS System.

Ogólna zgodność między wynikami z systemu Panther System i Tigris DTS System dla próbek pobranych przy użyciu zestawu była > 98% (patrz Tabela 21). Spośród 632 przebadanych próbek klinicznych 69 wykazało obecność zmian CIN2+, a 38 zmian CIN3+. Czulość testu Aptima HPV w detekcji zmian CIN2+ wynosiła 97,1% (95-procentowy przedział ufności 90,0%–99,2%) w systemie Panther System i 98,6% (95-procentowy przedział ufności: 92,2–99,7) w systemie Tigris DTS System. Czulość detekcji zmian CIN3+ wynosiła 100% (przedział ufności: 90,8%–100%) zarówno w systemie Panther System, jak i Tigris DTS System.

**Tabela 21:** Zgodność wyników testu Aptima HPV między systemem Panther System i Tigris DTS System dla próbek pobranych przy użyciu zestawu Aptima CSCT

		Tigris DTS System		Ogółem
		Dodatni	Ujemny	
Panther System	Dodatni	490	3	493
	Ujemny	9	130	139
	<b>Ogółem</b>	499	133	632

Zgodność ogólna = 98,1% (przedział ufności 96,7–98,9)

Zgodność wyników dodatnich = 98,2% (przedział ufności 96,6–99,0)

Zgodność wyników ujemnych = 97,7% (przedział ufności 93,6–99,2)

## Czulość analityczna

Granica wykrywalności (LoD) przy klinicznej wartości odcięcia to stężenie RNA wirusa HPV, które w 95% przypadków generuje wynik dodatni (powyżej odcięcia klinicznego). Granica wykrywalności testu Aptima HPV została określona poprzez badanie paneli rozcieńczeń transkryptów in vitro (IVT) wszystkich 14 genotypów wysokiego ryzyka i 4 linii komórkowych zakażonych HPV: SiHa, HeLa, MS751 i ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Panele IVT uzyskano w ten sposób, że do podłoża do transportu próbek dodawano transkrypty IVT o różnych stężeniach, a następnie przed wykonaniem testu dokonywano rozcieńczenia poszczególnymi ujemnymi próbkami do badania cytologicznego na podłożu płynnym

ThinPrep. Panele komórek zakażonych HPV uzyskano w ten sposób, że do próbek do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep, ujemnych w kierunku HPV, dodawano komórki zakażone HPV w różnych stężeniach, a następnie przed wykonaniem testu dokonywano rozcieńczenia podłożem do transportu próbek. Przebadano po trzydziści powtórzeń z każdym poziomem liczby kopii z dwiema seriami odczynników, co dało łącznie 60 powtórzeń. Badania przy użyciu testu wykonywano w okresie 17 dni. W jednym dniu wykonywano od 1 do 12 serii, a w każdej serii badano 5 powtórzeń jednej kombinacji genotypu i stężenia. Granica wykrywalności z prawdopodobieństwem 95% została obliczona na podstawie analizy regresji probit wyników dodatnich dla każdego panelu rozcieńczeń.

W wynikach analizy probit (Tabela 22) można zauważyć, że 95-procentowe granice wykrywalności HPV typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 i 68 są niższe niż 100 kopii/reakcję; a 95-procentowe granice wykrywalności typów 52, 58 i 66 wynoszą między 100 a 500 kopii/reakcję. W przypadku czterech badanych linii komórkowych granice wykrywalności z prawdopodobieństwem 95% były niższe niż 1 komórka/reakcję.

**Tabela 22:** Granica wykrywalności testu Aptima HPV przy klinicznej wartości odcięcia

Wykrywany typ/ linia komórkowa	Granica wykrywalności* (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)

\*Liczba kopii na reakcję w przypadku transkryptów in vitro i liczba komórek na reakcję w przypadku linii komórkowych

## Precyzja testu

Precyzję testu Aptima HPV oceniono w dwóch badaniach z użyciem tego samego panelu 20-elementowego. Badanie 1 prowadzono w 3 ośrodkach, 2 zewnętrznych i 1 wewnętrznym, a badanie 2 prowadzono samodzielnie. Panel składał się z 13 elementów HPV-dodatnich o stężeniach nie mniejszych niż granica wykrywalności testu (oczekiwany odsetek wyników dodatnich:  $\geq 95\%$ ), 3 elementów HPV-dodatnich o stężeniach niższych niż granica wykrywalności testu (oczekiwany odsetek wyników dodatnich:  $>0\%$  i  $<25\%$ ) oraz z 4 elementów HPV-ujemnych. HPV-dodatnie elementy panelu przygotowano poprzez dodawanie transkryptów RNA in vitro (IVT) do roztworu PreservCyt rozcieńczonego podłożem do transportu próbek (STM) lub poprzez dodawanie wyhodowanych komórek zakażonych HPV (SiHa, HeLa i MS751; ATCC, Manassas, Virginia) do pul ujemnych próbek do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep rozcieńczonych podłożem STM. HPV-ujemne elementy panelu przygotowano z roztworu PreservCyt lub pul ujemnych próbek do badania cytologicznego na podłożu płynnym ThinPrep rozcieńczonych podłożem STM.

W badaniach 1 i 2 operatorzy w każdym z 3 ośrodków (1 aparat na ośrodek) wykonywali 2 listy robocze testów Aptima HPV dziennie (1 z każdą serią odczytników) przez 3 dni. Każda lista robocza zawierała 3 powtórzenia każdego z elementów panelu do badania odtwarzalności. Przebadano po sto osiem (108) próbek z próbkami zawierającymi każdy element panelu (3 ośrodki x 1 aparat x 2 operatorów x 2 serie x 3 listy robocze x 3 powtórzenia). W badaniu 2 testy wykonywano samodzielnie przez okres 13 dni. Wykonano łącznie 162 badania reakcji z udziałem każdego elementu panelu (1 ośrodek x 3 aparaty x 3 operatorzy x 3 serie x 2 listy robocze x 3 powtórzenia).

Opisy elementów panelu zawierają następujące tabele: Tabela 23a (elementy panelu z oczekiwanymi wynikami dodatnimi) i Tabela 23b (elementy panelu z oczekiwanymi wynikami ujemnymi). Zamieszczono także podsumowanie zgodności z oczekiwanymi wynikami oraz wartości S/CO analitu w 2,5., 50. i 97,5. centylu rozkładu S/CO. Zmienność S/CO analitu dla elementów panelu z oczekiwanymi wynikami dodatnimi przedstawia Tabela 24 (badanie 1) i Tabela 25 (badanie 2).

**Tabela 23a:** Badanie 1 i badanie 2 precyzji testu Aptima HPV: opis panelu, zgodność wyników dodatnich i rozkład centylowy S/CO analitu dla elementów panelu z oczekiwanymi wynikami dodatnimi

Opis panelu (liczba kopii lub komórek/reakcję)	Badanie 1 (3 ośrodki)			Badanie 2 (1 ośrodek)				
	Procentowa zgodność wyników dodatnich (95% CI)	S/CO analitu Percentyl			Procentowa zgodność wyników dodatnich (95% CI)	S/CO analitu Percentyl		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
<b>Próbka kliniczna 1 wysokodatnia w kierunku HPV</b>	100 (107/107) (96,5; 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7; 100)	22,50	26,84	30,67
<b>Próbka kliniczna 2 wysokodatnia w kierunku HPV</b>	100 (107/107) (96,5; 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7; 100)	25,00	28,61	33,99
<b>IVT HPV 16 (1830 kopii)</b>	100 (107/107) (96,5; 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1; 100)	10,40	11,07	11,75
<b>IVT HPV 18 (1550 kopii)</b>	100 (107/107) (96,5; 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7; 100)	11,26	13,47	15,63
<b>Próbka kliniczna 1 niskodatnia w kierunku HPV</b>	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
<b>Próbka kliniczna 2 niskodatnia w kierunku HPV</b>	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
<b>Próbka kliniczna 3 niskodatnia w kierunku HPV</b>	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
<b>Próbka kliniczna 4 niskodatnia w kierunku HPV</b>	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
<b>IVT HPV 16 (183 kopii)</b>	100 (102/102) (96,4; 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7; 100)	10,24	11,05	11,85
<b>IVT HPV 18 (155 kopii)</b>	100 (108/108) (96,6; 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6; 100)	7,82	11,59	13,84
<b>Komórki MS751 (0,63 komórki)</b>	100 (108/108) (96,6; 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7; 100)	5,61	10,14	12,26
<b>Komórki HeLa (0,35 komórki)</b>	100 (108/108) (96,6; 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7; 100)	3,24	7,88	12,58
<b>Komórki SiHa (0,90 komórek)*</b>	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 = transkrypt in vitro.

\*Oczekiwana procentowa zgodność wyników dodatnich ~95%; zaobserwowana zgodność była niższa, prawdopodobnie ze względu na różnice produkcyjne w obrębie elementu panelu.

**Tabela 23b:** Badanie 1 i badanie 2 precyzji testu Aptima HPV: opis panelu, zgodność wyników ujemnych i rozkład centylowy S/CO analitu dla elementów panelu z oczekiwanymi wynikami ujemnymi

Opis panelu (liczba kopii lub komórek/reakcję)	Badanie 1 (3 ośrodki)			Badanie 2 (1 ośrodek)				
	% zgodności wyników ujemnych (95% CI)	S/CO analitu Percentyl			% zgodności wyników ujemnych (95% CI)	S/CO analitu Percentyl		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
<b>Komórki MS751 (0,005 komórki)</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>Komórki SiHa (0,008 komórki)</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>Komórki HeLa (0,02 komórki)</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>Próbka kliniczna 1 ujemna w kierunku HPV</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>Próbka kliniczna 2 ujemna w kierunku HPV</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>Roztwór PreservCyt 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>Roztwór PreservCyt 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

**Tabela 24:** Badanie 1 precyzji testu Aptima HPV: zmienność sygnału uzyskiwanego dla elementów panelu z oczekiwanymi wynikami dodatnimi

Opis panelu (liczba kopii lub komórek/reakcję)	n	Średnia wartość S/CO	Między aparatami		Między operatorami		Między seriami		Między listami roboczymi		W obrębie list roboczych		Ogółem	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Próbka kliniczna 1 wysokodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 2 wysokodatnia w kierunku HPV	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
IVT HPV 16 (1830 kopii)	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
IVT HPV 18 (1550 kopii)	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
Próbka kliniczna 1 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 2 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 3 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 4 niskodatnia w kierunku HPV	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
IVT HPV 16 (183 kopii)	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
IVT HPV 18 (155 kopii)	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
Komórki MS751 (0,63 komórki)	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
Komórki HeLa (0,35 komórki)	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
Komórki SiHa (0,90 komórki)	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 = współczynnik zmienności; IVT = transkrypt in vitro; SD = odchylenie standardowe

\*Dla dwunastu próbek uzyskano nieważne wyniki testu Aptima HPV (1 dla próbki klinicznej 1 wysokodatniej w kierunku HPV, 1 dla próbki klinicznej 2 wysokodatniej w kierunku HPV, 1 dla IVT HPV 16 (1830 kopii), 1 dla IVT HPV 18 (1550 kopii), 1 dla próbki klinicznej 1 niskodatniej w kierunku HPV, 6 dla IVT HPV 16 (183 kopie) i 1 dla komórek SiHa (0,90 komórki)).

**Uwaga:** Zmienność w przypadku niektórych czynników może być liczbowo ujemna. Może to nastąpić wtedy, gdy zmienność wywołana tymi czynnikami jest bardzo niska. W takich przypadkach wartości SD i CV przedstawiono jako 0.



**Tabela 25:** Badanie 2 precyzji testu Aptima HPV: zmienność sygnału uzyskiwanego dla elementów panelu z oczekiwanymi wynikami dodatnimi

Opis panelu (liczba kopii lub komórek/reakcję)	n	Średnia wartość S/CO	Między aparatami		Między operatorami		Między seriami		Między listami roboczymi		W obrębie list roboczych		Ogółem	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Próbka kliniczna 1 wysokodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 2 wysokodatnia w kierunku HPV	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
IVT HPV 16 (1830 kopii)	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
IVT HPV 18 (1550 kopii)	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
Próbka kliniczna 1 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 2 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 3 niskodatnia w kierunku HPV	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
Próbka kliniczna 4 niskodatnia w kierunku HPV	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
IVT HPV 16 (183 kopii)	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
IVT HPV 18 (155 kopii)	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
Komórki MS751 (0,63 komórki)	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
Komórki HeLa (0,35 komórki)	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
Komórki SiHa (0,90 komórki)	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 = współczynnik zmienności; IVT = transkrypt in vitro; SD = odchylenie standardowe

\*Dla sześciu próbek uzyskano nieważne wyniki testu Aptima HPV (1 dla próbki klinicznej 1 wysokodatniej w kierunku HPV, 1 dla IVT HPV 16 (1830 kopii), 1 dla próbki klinicznej 3 niskodatniej w kierunku HPV, 3 dla IVT HPV 18 (155 kopii)).

**Uwaga:** Zmienność w przypadku niektórych czynników może być liczbowo ujemna. Może to nastąpić wtedy, gdy zmienność wywołana tymi czynnikami jest bardzo niska. W takich przypadkach wartości SD i CV przedstawiono jako 0.

## Reaktywność krzyżowa

**Uwaga:** Badania przy użyciu testu Aptima HPV w obecności mikroorganizmów potencjalnie powodujących reaktywność krzyżową wykonywano w systemie Tigris DTS System. Test Aptima HPV po raz pierwszy wprowadzono na rynek w 2008 roku jako test wykonywany w systemie Tigris DTS System. W 2011 roku rozszerzono wskazania do stosowania testu genotypującego Aptima HPV, umożliwiając wykonywanie go w systemie Panther System. Panther System to przyrząd, który stanowi alternatywę dla systemu Tigris DTS System i jest od niego mniejszy. Oba systemy są przeznaczone do całkowitej automatyzacji

diagnostycznych testów zamplifikowanych kwasów nukleinowych. Wybrane badania pod kątem skuteczności działania testu przeprowadzone w systemie Tigris DTS System wykorzystano do potwierdzenia charakterystyki działania testu w systemie Panther System.

Swoistość analityczną testu Aptima HPV badano przy użyciu roztworu PreservCyt rozcieńczonego w stosunku 1:2,9 w podłożu STM, do którego dodawano wyhodowane bakterie, drożdże lub grzyby; wyhodowane wirusy; lub transkrypty *in vitro* HPV niskiego ryzyka. Tabela 26 zawiera listę mikroorganizmów i stężeń stosowanych w badaniu. Przyjęte w badaniu kryteria oceny wpływu obecności mikroorganizmu na swoistość testu oparte były na wynikach dodatnich. Zaobserwowano reaktywność krzyżową z genotypami HPV niskiego ryzyka 26, 67, 70 i 82, ale nie z jakimikolwiek innymi mikroorganizmami użytymi w badaniu.

**Tabela 26:** Panel swoistości analitycznej: Mikroorganizmy i stężenia niepowodujące reaktywności krzyżowej

Mikroorganizm	Badane stężenie bez reaktywności krzyżowej	Mikroorganizm	Badane stężenie bez reaktywności krzyżowej
<b>Bakterie</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 <sup>7</sup> CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae i Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 <sup>7</sup> cz. wir./ml 2,3x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 <sup>7</sup> CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml

**Tabela 26:** Panel swoistości analitycznej: Mikroorganizmy i stężenia niepowodujące reaktywności krzyżowej (ciąg dalszy)

Mikroorganizm	Badane stężenie bez reaktywności krzyżowej	Mikroorganizm	Badane stężenie bez reaktywności krzyżowej
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml		
<b>Drożdże/pierwotniaki</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 <sup>7</sup> komórek/ml
<b>Wirusy</b>			
Adenowirus typu 2	1x10 <sup>7</sup> cz. wir./ml	Wirus opryszczki pospolitej typu 1	2,5x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
Cytomegalowirus	5,6x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	Wirus opryszczki pospolitej typu 2	5x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
Wirus Epsteina-Barr	4,3x10 <sup>6</sup> cz. wir./ml	SV40	1,2 x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
HIV-1	1,0x10 <sup>6</sup> kopii/ml		
<b>Genotypy HPV, na które nie jest ukierunkowany test</b>			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	HPV 61	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	<b>HPV 67</b>	1 kopia/ml
<b>HPV 26</b>	2,5 kopii/ml	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	<b>HPV 70</b>	1 kopia/ml
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	HPV 71	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	HPV 81	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	<b>HPV 82</b>	1 kopia/ml
HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml
HPV 54	2,5x10 <sup>6</sup> kopii/ml		

cz. wir. = cząstki wirusowe, CFU = jednostki tworzące kolonie, TCID<sub>50</sub> = dawka zakaźna dla 50% kultury tkankowej

**Uwaga:** Czcionka pogrubiona oznacza typy, przy których zaobserwowano reaktywność krzyżową (>5% wyników dodatnich) w badaniach stężeń większych niż podane w tabeli.

Czułość analityczna testu Aptima HPV w obecności mikroorganizmów została zbadana przy użyciu tego samego panelu (patrz Tabela 26), do którego dodano komórki SiHa zakażone HPV w niskim stężeniu (1 komórka na reakcję). Przyjęte w badaniu kryteria oceny wpływu obecności mikroorganizmu na czułość testu oparte były na wynikach dodatnich. Żaden z mikroorganizmów użytych w badaniu nie wpływał na czułość testu Aptima HPV.

## Interferencja

**Uwaga:** Badania przy użyciu testu Aptima HPV w obecności substancji potencjalnie powodujących zakłócenia wykonywano w systemie Tigris DTS System. Test Aptima HPV po raz pierwszy wprowadzono na rynek w 2008 roku jako test wykonywany w systemie Tigris DTS System. W 2011 roku rozszerzono wskazania do stosowania testu genotypującego Aptima HPV, umożliwiając wykonywanie go w systemie Panther System. Panther System to przyrząd, który stanowi alternatywę w porównaniu do systemu Tigris DTS System i jest od niego mniejszy. Oba systemy są przeznaczone do całkowitej automatyzacji diagnostycznych testów zamplifikowanych kwasów nukleinowych. Wybrane badania pod kątem skuteczności działania testu przeprowadzone w systemie Tigris DTS System wykorzystano do potwierdzenia charakterystyki działania testu w systemie Panther System.

Każda z substancji, których listę zawiera Tabela 27, została osobno dodana do roztworu PreservCyt w stężeniach 1% i 10% (objętościowych i masowo-objętościowych), a następnie po rozcieńczeniu podłożem STM przebadana testem Aptima HPV. Wszystkie substancje badano w obecności i bez obecności wyhodowanych komórek zakażonych HPV (SiHa, 3 komórki/reakcję). Zaobserwowano interferencję w obecności dwóch z siedmiu lubrykantów zawierających Polyquaternium 15 oraz jednego z pięciu leków przeciwgrzybiczych zawierających tiokonazol. Interferencji nie zaobserwowano w obecności żadnej innej badanej substancji.

**Tabela 27:** Substancje badane pod kątem wywoływania interferencji w działaniu testu Aptima HPV

Kategoria produktów	Marka lub rodzaj produktu	Najwyższe przebadane stężenie*, które nie zakłócało działania testu
<b>Lubrykant</b>	KY Sensual Mist	10% obj.
	KY Warming Jelly	10% masowo-obj.
	KY Warming Liquid	10% obj.
	Personal Lubricant marki CVS	10% masowo-obj.
	Warming Massage Lotion and Personal Lubricant marki Target	10% obj.
	Astroglide Personal Lubricant	0,3% masowo-obj. (badana próbka 0,075% masowo-obj.)
	Lubricating Liquid marki Target	0,1% obj. (badana próbka 0,025% masowo-obj.)
<b>Środek plemnikobójczy</b>	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10% masowo-obj.
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10% masowo-obj.
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10% masowo-obj.
	Encare Vaginal Contraceptive	10% masowo-obj.
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10% masowo-obj.
<b>Lek przeciwgrzybiczy/ przeciwświądowy</b>	Vagisil Maximum Strength	10% masowo-obj.
	Monistat Soothing Care	10% masowo-obj.
	Monistat 3 Combination Pack	10% masowo-obj.
	Tioconazole 1 marki Target	0,3% masowo-obj. (badana próbka 0,075% masowo-obj.)
	Miconazole 3 marki Target	10% masowo-obj.
<b>Glacial Acetic Acid</b>	EMD M/N AX0073-11	10% obj.
<b>Krew pełna</b>	Krew pełna	10% obj.

\*Lubrykanty osobiste zawierające Polyquaternium 15.

### Płynne próbki cytologiczne ThinPrep do wstępnych i końcowych testów cytologicznych przetworzone na procesorze ThinPrep 2000

Testy przeprowadzono w celu wykazania równoważności próbek klinicznych ThinPrep Liquid Pap z porcjami pobranymi przed i po obróbce na procesorze ThinPrep 2000. Pięćdziesiąt (50) par próbek poddanych obróbce wstępnej i końcowej przetestowano z każdą z trzech serii odczynników, co daje w sumie 150 zestawów próbek. Ogólna zgodność między próbkami poddanymi obróbce wstępnej i końcowej wyniosła 96,0% (CI – przedział ufności 95%: 91,6%–98,2%). Zgodność wyników dodatnich (przy użyciu próbek poddanych obróbce końcowej jako wartości odniesienia) wyniosła 95,6% (przedział ufności 95%: 89,2%–98,3%), a zgodność wyników ujemnych 96,6% (przedział ufności 95%: 88,5%–99,1%). Współczynnik kappi wynosił 0,92.

## Płynne próbki cytologiczne ThinPrep do wstępnych i końcowych testów cytologicznych przetworzone na procesorze ThinPrep 5000

Testy przeprowadzono w celu określenia zgodności płynnych próbek cytologicznych ThinPrep w roztworze PreservCyt, testowanych w teście Aptima HPV przed i po obróbce w procesorze ThinPrep 5000. Łącznie 200 zaaranżowanych płynnych próbek cytologicznych ThinPrep (100 dodatnich HPV, 100 ujemnych HPV) poddano ocenie testem Aptima HPV przed i po obróbce w procesorze ThinPrep 5000. Badanie wykazało porównywalną wydajność próbek przed i po cytologii we wszystkich testowanych stężeniach (Tabela 28).

**Tabela 28:** Wyniki próbek przed i po cytologii

		Przed cytologią			
		Próbki z wynikiem dodatnim (powyżej C95)		Próbki z wynikiem ujemnym (poniżej C95)	
		Wzbogacone o HeLa przy ~10X LoD (95% CI)	Wzbogacone o HeLa przy 1,5–3X LoD (95% CI)	Wzbogacone o HeLa przy 0,05X LoD (95% CI)	Niewzbogacone (95% CI)
Po cytologii	Procent wyników dodatnich Zgodność	100,0	98,7	0,0	Nd.
		(83,9; 100,0)	(93,2; 99,8)	(0,0; 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Procentowa zgodność wyników ujemnych	Nd.	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>Razem</b>		20	80	40	60

CI = Przedział ufności

## Płynne próbki cytologiczne ThinPrep do wstępnych i końcowych testów cytologicznych przetworzone na procesorze Genesis

Testy przeprowadzono w celu wykazania równoważności próbek klinicznych ThinPrep Liquid Pap z porcjami pobranymi przed i po obróbce na procesorze Genesis. Z każdej próbki poddanej obróbce wstępnej przetestowano dwie unikalne porcje. W przypadku próbek, w których wyniki z obu porcji przed przetwarzaniem były zgodne, następnie wykorzystano złożony wynik referencyjny przed przetwarzaniem do obliczenia zgodności z porcjami po obróbce z tej samej próbki. W przypadku 2068 próbek ze złożonym wynikiem referencyjnym ogólna zgodność między wynikami przetwarzania wstępnego i końcowego wyniosła 98,2% (przedział ufności 95% 97,5–98,7%). Zgodność wyników dodatnich wyniosła 97,9% (przedział ufności 95% 94,7–99,2%), a zgodność wyników ujemnych 98,2% (przedział ufności 95%: 97,5-98,7%).

## Bibliografia

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., 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, Schlaberg 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, Muwonge 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.

## Informacje kontaktowe i historia wersji



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

Adres e-mail i numer telefonu działu pomocy technicznej i obsługi klienta właściwe dla danego kraju można znaleźć na stronie [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Poważne zdarzenia, które miały miejsce w związku z wyrobem w Unii Europejskiej należy zgłaszać do producenta oraz właściwego urzędu państwa członkowskiego, w którym ma siedzibę użytkownik/mieszka pacjent.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris i powiązane logo są znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Hologic i/lub spółek zależnych w Stanach Zjednoczonych i/lub innych państwach.

SurePath i PrepStain są znakami handlowymi firmy TriPath Imaging, Inc.

Wszystkie inne znaki towarowe, które mogą się pojawić w tej ulotce załączonej do opakowania, należą do ich odpowiednich właścicieli.

Opisywany produkt może być objęty co najmniej jednym patentem w Stanach Zjednoczonych spośród wymienionych na stronie [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2016-2023 Hologic, Inc. Wszystkie prawa zastrzeżone.

AW-22202-3401 Wer. 001

2023-03

Historia wersji	Data	Opis
AW-22202 Wer. 001	marzec 2023 r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utworzono Instrukcję użycia testu Aptima™ HPV (Panther™ System) AW-22202 Wer. 001 na podstawie dokumentu AW-14517 Wer. 007 w celu zapewnienia zgodności z rozporządzeniem IVDR.</li> <li>• Zaktualizowano przeznaczenie poprzez usunięcie odniesienia do stosowania w systemach Tigris DTS.</li> <li>• Dodano: Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej.</li> <li>• Zaktualizowano sekcję Informacje o zagrożeniach zgodne z wymogami UE.</li> <li>• Zaktualizowane sekcje Ostrzeżenia i środki ostrożności, Wymagania dotyczące przechowywania i obchodzenia się z odczynnikami, Pobieranie i przechowywanie próbek, Dostarczane odczynniki i materiały, Materiały wymagane, ale dostępne oddzielnie, Procedura testowa systemu Panther System, Ograniczenia, Tabele precyzji testów, Reaktywność krzyżowa, Interferencja i Bibliografia.</li> <li>• Zaktualizowano informacje kontaktowe, w tym: przedstawiciela w WE, znak CE, informacje o przedstawicielu w Australii i pomocy technicznej</li> <li>• Wprowadzono różne zmiany w stylu i formatowaniu.</li> </ul>