

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*.

Exclusiv pentru export din S.U.A.

<b>Informații generale</b> .....	<b>2</b>
Domeniu de utilizare .....	2
Rezumatul și explicația testului .....	2
Principiile procedurii .....	3
Avertismente și precauții .....	4
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor .....	5
Recoltarea și depozitarea eșantioanelor .....	6
<b>Interpretarea testului</b> .....	<b>21</b>
<b>Limitări</b> .....	<b>22</b>
<b>Rezultatele preconizate ale sistemului Tigris DTS: Prevalența mRNA a HPV cu risc ridicat</b> .....	<b>23</b>
<b>Performanța testului pe baza sistemului Tigris DTS</b> .....	<b>24</b>
<b>Rezultatele preconizate ale sistemului Panther: Prevalența mRNA a HPV cu risc ridicat</b> .....	<b>43</b>
<b>Performanța testului în cadrul sistemului Panther</b> .....	<b>44</b>
<b>Bibliografie</b> .....	<b>61</b>

### Sistem Tigris™ DTS™

<b>Sistem Tigris DTS</b> .....	<b>9</b>
Reactivi și materiale furnizate .....	9
Materiale necesare dar disponibile separat .....	10
Procedură de testare cu sistemul Tigris DTS .....	11
Note procedurale .....	13

### Sistem Panther™

<b>Sistem Panther</b> .....	<b>14</b>
Reactivi și materiale furnizate .....	14
Materiale necesare dar disponibile separat .....	15
Procedura de testare cu sistemul Panther .....	16
Note procedurale .....	18

## Informații generale

### Domeniu de utilizare

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay (Testul APTIMA de genotipare a HPV 16 18/45) este un test de amplificare a acizilor nucleici *in vitro* pentru detectarea moleculei de RNA mesager viral (mRNA) E6/E7 din genotipurile 16, 18 sau 45 de papilomavirus uman (HPV) în cazul probelor recoltate de la femeile cu rezultate pozitive ale testului Aptima HPV. mRNA-ul HPV este detectat în eșantioanele Papanicolau de țesut cervical pentru citologie în mediu lichid recoltate în flacoane ThinPrep™ care conțin o soluție PreservCyt™, înainte sau după procesarea Papanicolau sau în eșantioanele recoltate cu trusa de recoltare și transport a eșantioanelor de țesut cervical Aptima. Eșantioanele de țesut cervical recoltate în lichidul conservant SurePath pot fi testate cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Testul este utilizat împreună cu sistemul Tigris DTS și sistemul Panther.

### Rezumatul și explicația testului

Cancerul de col uterin este unul dintre cele mai răspândite tipuri de cancer la femei, la nivel mondial. HPV este agentul etiologic care generează mai mult de 99% din toate cazurile de cancer de col uterin.<sup>1,2,3</sup> HPV este un virus ADN răspândit, transmis prin contact sexual, care cuprinde mai mult de 100 de genotipuri.<sup>4</sup>

Genomul viral al HPV este de tip ADN dublu catenar, circular, de aproximativ 7900 perechi de baze ca lungime. Genomul are opt cadre de citire deschise suprapuse. Există șase gene timpurii (E), două gene tardive (L) și o regiune de control lungă netranslatată. Genele L1 și L2 codifică proteinele majore și minore ale capsidei. Genele timpurii reglează replicarea virală a HPV. Genele E6 și E7 ale genotipurilor HPV cu risc ridicat sunt cunoscute drept oncogene. Proteinele exprimate de mRNA policistronic E6/E7 alterează funcțiile celulare ale proteinei p53 și proteinei retinoblastomului, conducând la ruperea punctelor de control ale ciclului celular și la instabilitatea genomului celular.<sup>5,6</sup>

Paisprezece genotipuri de HPV sunt considerate patogene sau cu risc ridicat privind evoluția bolii cervicale.<sup>7</sup> Mai multe studii au constatat o legătură între genotipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 și evoluția bolii.<sup>2,5,8</sup> Pacientele cu o infecție persistentă cu unul dintre aceste tipuri au un risc ridicat de apariție a displaziei cervicale severe sau a carcinomului cervical.<sup>7,9</sup>

Studiile au arătat că diferitele tipuri de HPV cu risc ridicat conferă niveluri diferite de riscuri privind apariția displaziei severe sau a carcinomului cervical. La nivel mondial, tipurile de HPV 16, 18 și 45 sunt asociate unui procent de aproximativ 80% din toate cazurile de cancer de col uterin invaziv.<sup>2,10</sup> Aceste trei tipuri se regăsesc în 75% din totalul carcinoamelor scuamoase, în timp ce tipul 16 cuprinde majoritatea (85%) din aceste infecții. În cazul adenocarcinoamelor, tipurile de HPV 16, 18 și 45 sunt detectate în 80-94% din cazuri, unde tipurile 18 și 45 cuprind aproape jumătate din aceste infecții.<sup>2,10</sup> Prezența HPV de tipul 18 în faza timpurie a cancerului de col uterin a fost raportată în asociere cu un pronostic nefavorabil.<sup>11</sup> HPV de tipul 18 și 45 sunt sub-raportate în leziuni precanceroase, care pot fi cauzate de prezența de leziuni ascunse ale canalului cervical, inaccesibile pentru examinarea colposcopică.<sup>12</sup> În cazul pacientelor infectate cu HPV de tipul 16 și/sau 18, riscul cumulativ de apariție a bolii cervicale este de 10 ori mai ridicat, comparativ cu riscul de apariție a bolii cauzat de alte tipuri cu risc ridicat.<sup>13,14,15</sup>

## Principiile procedurii

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay implică trei etape principale, care au loc într-un singur tub: captare a țintei; amplificare a țintei prin intermediul transcrierii (TMA);<sup>16</sup> și detectare a produselor de amplificare (amplicon) prin intermediul analizei de protecție a hibridizării (HPA).<sup>17</sup> Testul conține un control intern (IC) pentru a monitoriza captarea, amplificarea și detecția acidului nucleic, precum și erorile operatorului sau ale instrumentului.

Eșantioanele sunt recoltate sau transferate într-un tub care conține mediul de transport al eșantioanelor (MTE) care lizează celulele, eliberează mRNA-ul și îl protejează împotriva degradării în timpul depozitării. Când este efectuat testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, mRNA țintă este izolat de eșantion prin utilizarea oligomerilor de captură care sunt legați de microparticule magnetice. Oligomerii de captură conțin secvențe complementare unor regiuni specifice ale moleculelor țintă mRNA HPV, precum și o catenă de reziduuri de deoxiadenozină. În timpul etapei de hibridizare, regiunile specifice secvenței ale oligomerilor de captură se leagă de regiuni specifice ale moleculei țintă mRNA HPV. Complexul țintă-oligomer de captură este apoi captat din soluție prin scăderea temperaturii reacției la temperatura camerei. Această scădere a temperaturii permite producerea hibridizării între regiunea cu deoxiadenozină a oligomerului de captură și moleculele de polideoxitimidină care sunt atașate în mod covalent de particulele magnetice. Microparticulele, inclusiv moleculele țintei mRNA HPV captate legate de acestea, sunt trase către partea laterală a tubului de reacție utilizând magneți, iar supernatantul este aspirat. Particulele sunt spălate pentru a înlătura matricea reziduală a eșantionului care poate conține inhibitori pentru amplificare.

După ce este finalizată captura țintei, mRNA HPV este amplificat utilizând TMA, care este o metodă de amplificare a acidului nucleic bazată pe transcripție care utilizează două enzime, transcriptaza inversă a MMLV și polimeraza RNA T7. Transcriptaza inversă este utilizată pentru a genera o copie ADN a secvenței mRNA țintă care conține o secvență promotor pentru polimeraza RNA T7. Polimerază RNA T7 produce mai multe copii de amplicon RNA din șablonul copiei ADN.

Detecția ampliconului este realizată prin HPA utilizând sonde de acid nucleic monocatenar marcat chemiluminescent care sunt complementare ampliconului. Sondele de acid nucleic marcat hibridizează în mod specific cu ampliconul. Reactivul de selecție face diferența între sondele hibridizate și cele nehibridizate prin inactivarea marcajului de pe sondele nehibridizate. În timpul etapei de detecție, lumina emisă de hibridii RNA-ADN marcați este măsurată ca semnale fotonice numite unități de lumină relativă (RLU) într-un luminometru. Rezultatele finale ale testului sunt interpretate pe baza raportului semnal-prag pentru analit (S/CO).

CI este adăugat la fiecare reacție prin intermediul reactivului de captură a țintei. CI monitorizează etapele de captură, de amplificare și de detecție a țintei din cadrul testului. Analiza cinetică duală (DKA) este o metodă utilizată pentru a diferenția semnalele HPV de semnalul CI.<sup>18</sup> Ampliconul CI și HPV 16 este detectat utilizând sonde cu o cinetică mai rapidă a emisiei de lumină (lumină intermitentă). Semnalul CI al fiecărei reacții se distinge de semnalul HPV 16 din cauza magnitudinii emisiei de lumină. Ampliconii specifici HPV 18 și 45 sunt detectați utilizând sonde cu o cinetică relativ mai lentă a emisiei de lumină (semnal stabil).

## Avertismente și precauții

- A. Pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru avertismente și precauții specifice suplimentare în legătură cu instrumentația, consultați *Manualul de utilizare al sistemului Tigris DTS* sau *Manualul de utilizare al sistemului Panther*.

### În legătură cu laboratorul

- D. Utilizați doar instrumentarul și consumabilele de laborator de unică folosință prevăzute sau specificate.
- E. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați eșantioane și reactivi din trusă. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat eșantioane sau reactivi din trusă.
- F. **Avertisment: Substanțe iritante și corozive:** Evitați contactul Auto Detect 2 cu pielea, ochii și mucoasele. În cazul în care acest lichid intră în contact cu pielea sau ochii, spălați zona afectată cu apă. În cazul vărsării acestui lichid, clătiți suprafața afectată cu apă și apoi ștergeți.
- G. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M). Consultați *Procedură de testare cu sistemul Tigris DTS* sau *Procedura de testare cu sistemul Panther* pentru mai multe informații.

### În legătură cu eșantioanele



- H. Mențineți condiții de temperatură adecvate în timpul expedierii și depozitării eșantionului pentru a asigura integritatea acestuia. Stabilitatea eșantioanelor nu a fost evaluată în condiții de expediere și depozitare diferite de cele recomandate.
- I. Datele de expirare prevăzute pe trusele și tuburile de recoltare/transfer al eșantioanelor fac referire la locația de transfer, și nu la unitatea de testare. Eșantioanele recoltate/transferate în orice moment anterior acestor date de expirare sunt valide pentru testare cu condiția ca acestea să fi fost transportate și depozitate conform prospectului din ambalaj, chiar dacă aceste date de expirare au fost depășite.
- J. Eșantioanele prezintă potențial contagios. Aplicați Precauții universale la efectuarea acestui test. Directorul laboratorului trebuie să stabilească metodele adecvate de manipulare și eliminare. Această procedură trebuie efectuată exclusiv de personal instruit corespunzător pentru manipularea materialelor contagioase.
- K. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a eșantioanelor. Asigurați-vă că recipientele cu eșantioane nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor deschise. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul.
- L. În momentul perforării, din capacele tuburilor se poate scurge lichid în anumite condiții. Consultați *Procedură de testare cu sistemul Tigris DTS* sau *Procedura de testare cu sistemul Panther* pentru mai multe informații.
- M. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep și eșantioanele de țesut cervical Aptima recoltate cu trusa de recoltare și transport (RTEC) trebuie respinse în cazul în care în tubul de probă a fost lăsat un dispozitiv de recoltare.

- N. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath trebuie respinse în cazul în care în flacon nu există un dispozitiv de recoltare.

### În legătură cu testul

- O. Depozitați reactivii la temperaturile prevăzute. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi depozitați necorespunzător.
- P. Evitați contaminarea microbiană și ribonucleică a reactivilor.
- Q. Nu utilizați trusa după data de expirare.
- R. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi de testare sau calibratori din truse cu numere de lot diferite.
- S. Fluidele de testare Aptima, reactivii de auto detecție Aptima, conservantul de fluid de sistem Aptima (doar pentru sistemul Tigris DTS) nu fac parte din Lotul principal; orice lot putând fi utilizat.
- T. Amestecarea temeinică a reactivilor de testare este necesară pentru a obține rezultate precise ale testării.
- U. Trebuie folosite vârfuri cu tamponare hidrofobe.
- V. Unii reactivi din această trusă sunt etichetați cu simbolurile privind riscurile și siguranța.

**Notă:** Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Fișelor tehnice de securitate (Safety Data Sheets, SDS) la nivel european. Pentru informații despre declarațiile privind pericolele specifice pentru regiunea dvs., consultați SDS specifică pentru regiunea dvs. în Biblioteca cu fișele tehnice de securitate (Safety Data Sheet Library) la [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com).

Informații privind pericolele la nivel european	
	<p><b>Reactiv de selecție</b>  <b>BORIC ACID 1 – 5%</b>            Sodium Hydroxide &lt; 1%</p> <p><b>AVERTIZARE</b>            H315 – Provoacă iritarea pielii            H319 – Provoacă o iritare gravă a ochilor</p>
	<p><b>Reactiv de captură a analitului</b>  <b>EDTA 1 – 5%</b></p> <p>H411 – Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung            P273 – Evitați dispersarea în mediu            P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>

### Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor

Nu utilizați reactivi după data de expirare înscrisă pe flacoane. Consultați informațiile de mai jos pentru instrucțiuni de depozitare suplimentare.

- A. Următorii reactivi sunt depozitați între 2 °C și 8 °C (refrigerați) în momentul primirii:
- Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare
  - Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic
  - Reactiv al sondei HPV 16 18/45
  - Reactiv HPV 16 18/45 control intern

- Calibratori pozitivi HPV 16 18/45 și Calibratori negativi HPV 16 18/45
- B. Următorii reactivi sunt depozitați între 15 °C și 30 °C (la temperatura camerei):
- Soluție de reconstituire amplificare HPV 16 18/45
  - Soluție de reconstituire enzimatică HPV 16 18/45
  - Soluție de reconstituire a probei HPV 16 18/45
  - Reactiv de captură a țintei HPV 16 18/45
  - Reactiv de selectare HPV 16 18/45
  - Soluție de spălare
  - Reactiv ulei
  - Soluție-tampon pentru lichidul de dezactivare
  - Reactiv de auto detecție 1
  - Reactiv de auto detecție 2
  - Conservant de fluid de sistem Aptima (doar pentru sistemul Tigris DTS)
- C. După reconstituire, următorii reactivi sunt stabili timp de 30 de zile atunci când sunt depozitați între 2 °C și 8 °C:
- Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare
  - Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic
  - Reactiv al sondei HPV 16 18/45
- D. Reactivul de captură a țintei de lucru (wTCR) este stabil timp de 30 de zile atunci când este depozitat între 15 °C și 30 °C. A nu se refrigera.
- E. Eliminați orice reactivi reconstituiți și wTCR nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- F. Reactivii de testare Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt stabili timp de 48 de ore în total atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Tigris DTS.
- G. Reactivii de testare Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt stabili timp de 72 de ore în total atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Panther.
- H. Reactivul sondei și reactivul sondei reconstituite sunt fotosensibili. Depozitați reactivii în locuri ferite de lumină.
- I. Nu congelați reactivii.

## Recoltarea și depozitarea eșantioanelor

- A. Recoltarea și procesarea eșantioanelor

### *Eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep*

1. Recoltați eșantioanele de țesut cervical în flacoane pentru testul Papanicolaou ThinPrep care conțin soluție PreservCyt cu dispozitive de tip perie sau spatulă de recoltare, conform instrucțiunilor producătorului.
2. Înainte sau după procesarea cu ajutorul sistemului ThinPrep 2000, ThinPrep 3000, procesorului ThinPrep 5000, procesorului ThinPrep 5000 cu Autoloader sau procesorului ThinPrep Genesis, transferați 1 ml din eșantionul pentru citologie în mediu

lichid ThinPrep într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantioanelor Aptima.

*Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath*

1. Recoltați un eșantion pentru citologie în mediu lichid SurePath conform instrucțiunilor de utilizare a testului Papanicolau SurePath și/sau a sistemului PrepStain.
2. Transferați eșantionul pentru citologie în mediu lichid SurePath într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantionului Aptima.

*Eșantioanele din trusa de recoltare și transport al eșantioanelor de țesut cervical Aptima*

Recoltați eșantionul conform instrucțiunilor de utilizare a trusei RTEC.

B. Transport și depozitare înainte de testare

*Eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep*

1. Transportați eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C.
2. Eșantioanele trebuie transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima în termen de 105 zile de la recoltare.
3. Înainte de transfer, eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep trebuie depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C, fără a depăși 30 de zile la temperaturi de peste 8 °C.
4. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima pot fi depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C timp de maxim 60 de zile.
5. Dacă este necesară o perioadă de depozitare prelungită, eșantionul pentru citologie în mediu lichid ThinPrep sau eșantionul pentru citologie în mediu lichid ThinPrep diluat în tubul de transfer al eșantioanelor poate fi depozitat la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C timp de maxim 24 de luni.

*Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath*

1. Transportați eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath la temperaturi cuprinse între 2 °C și 25 °C.
2. Eșantioanele trebuie transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima în termen de 7 zile de la recoltare.
3. Înainte de transfer, eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath trebuie depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 25 °C.
4. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima pot fi depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 25 °C timp de maxim 7 zile.
5. Eșantioanele SurePath transferate trebuie să fie tratate cu soluție de transfer Aptima înainte de testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Probele tratate pot fi depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C timp de maxim 17 zile înainte de testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Consultați prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantioanelor pentru detalii suplimentare.

*Eșantioanele din trusa de recoltare și transport al eșantioanelor de țesut cervical Aptima*

1. Transportați și depozitați eșantioanele la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C timp de maxim 60 de zile.
2. Dacă este necesară o perioadă de depozitare prelungită, eșantioanele din trusa de transport pot fi depozitate la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C timp de maxim 24 de luni.

## C. Depozitarea eșantionului după testare

1. Eșantioanele care au fost testate trebuie depozitate în poziție verticală într-un stativ.
2. Tuburile cu eșantioane trebuie acoperite cu o protecție nouă, curată, din plastic sau folie.
3. În cazul în care eșantioanele testate trebuie să fie congelate sau expediate, scoateți capacul penetrabil și introduceți capace noi, nepenetrabile în tuburile de eșantioane. În cazul în care eșantioanele trebuie expediate pentru testare într-o altă unitate, trebuie menținute temperaturile prevăzute. Înainte de a înlătura capacele eșantioanelor testate anterior și ale căror capace au fost puse din nou, tuburile trebuie centrifugate timp de 5 minute la 420 Forță Centrifugală Relativă (RCF) pentru a aduce tot lichidul la fundul tubului.

**Notă:** Eșantioanele trebuie expediate în conformitate cu reglementările privind transportul aplicabile la nivel local, național și internațional.



## Sistem Tigris DTS

### Reactivi și materiale furnizate

Trusă Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 teste (3 cutii), Nr. cat. 303234

Calibratorii pot fi achiziționați separat. Consultați mai jos numerele de catalog pentru fiecare cutie în parte.

#### Cutie frigorifică pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
A	<b>Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare</b> <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând &lt; 5% agent de expandare.</i>	1 flacon
E	<b>Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic</b> <i>Transcriptază inversă și polimerază RNA uscată în soluție tamponată HEPES conținând &lt; 10% reactiv de expandare.</i>	1 flacon
P	<b>Reactiv al sondei HPV 16 18/45</b> <i>Sonde ADN chemiluminescente ne-infecțioase (&lt; 500 ng/flacon) uscate în soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon
CI	<b>Reactiv HPV 16 18/45 control intern</b> <i>Transcripție RNA ne-infecțioasă în soluție tamponată ce conține &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon

#### Cutie pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay la temperatura camerei (depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
AR	<b>Soluție de reconstituire amplificare HPV 16 18/45</b> <i>Soluție apoasă conținând conservanți.</i>	1 flacon
ER	<b>Soluție de reconstituire enzimatică HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 flacon
PR	<b>Soluție de reconstituire a probei HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon
S	<b>Reactiv de selectare HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată borat 600 mM conținând surfactant.</i>	1 flacon
TCR	<b>Reactiv de captură a țintei HPV 16 18/45</b> <i>Acid nucleic ne-infecțios în soluție tamponată conținând faza solidă (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 flacon
	<b>Coliere reconstituire</b>	3
	<b>Fișă cu codurile de bare ale lotului principal</b>	1 pagină

**Cutie calibratori pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Nr. cat. 303235)  
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)**

Simbol	Produs	Cantitate
PCAL1	<b>Calibrator pozitiv 1 HPV 16 18/45</b> <i>Transcripție in vitro HPV 18 ne-infecțioasă la 750 de copii per ml în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane
PCAL2	<b>Calibrator pozitiv 2 HPV 16 18/45</b> <i>Transcripție in vitro HPV 16 ne-infecțioasă la 1.000 de copii per ml în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane
NCAL	<b>Calibrator negativ HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane

**Materiale necesare dar disponibile separat**

**Notă:** Materialele disponibile de la Hologic au numerele de catalog notate, cu excepția cazului în care acestea se pot comanda separat.

	<u>Nr. cat.</u>
Sistem Tigris DTS	105118
Trusă procesare sistem Tigris DTS	301191
Unități multi-tub (MTU)	104772-02
Pungă de reziduuri MTU-Tiplet	900907
Deflectoare de reziduuri MTU	900931
Capace coșuri de reziduuri MTU	105523
Trusă lichide pentru testare Aptima	302382
(Soluție de spălare Aptima, Soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima)	
Trusă Aptima Auto Detect	301048
Trusă conservant lichid în sistem Aptima	302380
Vârfuri, 1000 µL conductive, detectoare de lichid	10612513 (Tecan)
Trusă de transfer eşantion Aptima	301154C
Trusă de transfer al eşantioanelor Aptima – imprimabilă	PRD-05110
Trusă de recoltare și transport eşantion de țesut cervical Aptima	302657
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace înlocuitoare nepenetrabile	103036A
Capace de rezervă pentru 100 truse de testare:	
Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și a reactivului sondei	CL0041
Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic	CL0041
TCR și reactiv de selecție	501604
Soluție de decontaminare, soluție de hipoclorit de sodiu minim 5% sau 0,7 M	—
Apă pentru sistemul Tigris DTS	—
consultați manualul de utilizare al sistemului Tigris DTS pentru specificații	
Mănuși de unică folosință	—
Trusă soluție de transfer Aptima (doar pentru eşantioanele SurePath)	303658

**Materiale opționale**

	<u>Nr. cat.</u>
Soluție de decontaminare APTIMA pentru curățare	302101

## Procedură de testare cu sistemul Tigris DTS

**Notă:** Consultați manualul de utilizare a sistemului Tigris DTS pentru informații de procedură suplimentare privind sistemul Tigris DTS.

### A. Pregătirea zonei de lucru

Curățați suprafețele de lucru unde vor fi pregătiți reactivii. Ștergeți suprafețele de lucru și pipetele cu o soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (0,35 M - 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele și pipetele timp de cel puțin 1 minut, iar apoi clătiți cu apă. Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii cu huse pentru bancul de laborator captușite cu plastic, absorbante, curate.

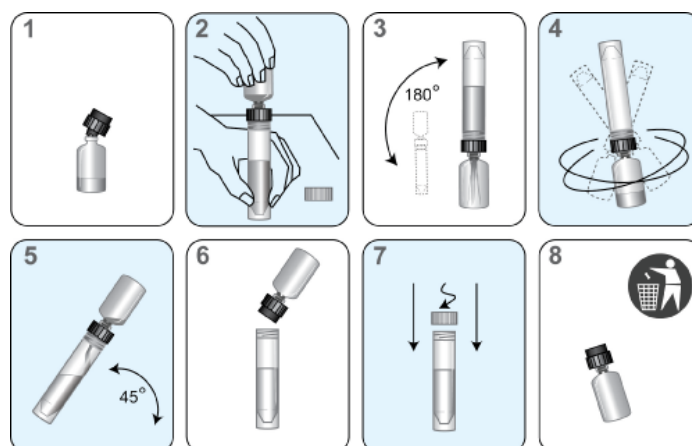
### B. Pregătirea reactivului unei noi truse

**Notă:** Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Tigris DTS.

1. Pentru a reconstitui reactivii de amplificare, enzimatici și ai sondei, combinați recipientele de reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire. Dacă au fost păstrate la frigider, lăsați soluțiile de reconstituire să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
  - a. Împerecheați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia.
  - b. Verificați numerele de lot de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au împerecheat reactivii corespunzători.
  - c. Deschideți flaconul de reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului (Figura 1, Pasul 1).
  - d. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - e. Ținând recipientul cu soluție pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului (Figura 1, Pasul 2).
  - f. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 1, Pasul 3).
  - g. Rotiți ușor soluția în flacon pentru a se amesteca temeinic. Evitați crearea spumei în timpul rotirii flaconului (Figura 1, Pasul 4).
  - h. Așteptați ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 1, Pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de plastic.
  - i. Scoateți colierul de reconstituire și flaconul (Figura 1, Pasul 6).
  - j. Puneți din nou capacul pe recipientul de plastic. Înregistrați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 1, Pasul 7).
  - k. Eliminați colierul de reconstituire și flaconul (Figura 1, Pasul 8).

**Avertisment:** Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Tigris DTS.

**Notă:** Amestecați temeinic reactivii de amplificare, enzimatici, ai sondei și de selecție, întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.



**Figura 1. Procesul de reconstituire cu sistemul Tigris DTS**

2. Pregătiți reactivul de captare a țintei de lucru (wTCR):
  - a. Împerecheați recipientele corespunzătoare de TCR și CI.
  - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au împerecheat reactivii corespunzători.
  - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - d. Deschideți recipientul cu CI și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu CI să rămână o cantitate mică de lichid.
  - e. Puneți capacul la recipientul cu TCR și rotiți ușor soluția pentru a amesteca conținutul. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
  - f. Înregistrați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
  - g. Eliminați recipientul cu CI și capacul.
  - h. În wTCR se poate forma precipitat, ceea ce ar putea conduce la rezultate invalide din cauza erorilor de verificare a volumului. Precipitatul poate fi dizolvat prin încălzirea wTCR la temperaturi cuprinse între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
3. Pregătiți reactivul de selecție
  - a. Verificați numărul de lot al reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că acesta corespunde trusei.
  - b. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul tulbure persistă.

**Notă:** Amestecați temeinic întorcând ușor toți reactivii înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.

C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior

1. Reactivii de amplificare, enzimatici, ai sondei reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (15 °C până la 30 °C) înainte de începerea testării.
2. În cazul în care reactivul sondei reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți la o temperatură care să nu depășească 60 °C timp de 1 până la 2 minute. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul tulbure este prezent.

3. Dacă wTCR prezintă precipitat, încălziți wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
4. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbid persistă.
5. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.
6. Nu umpleți recipientele cu reactiv la refuz. Sistemul Tigris DTS va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

#### D. Manipularea probelor

1. Lăsați probele (calibratori și eșantioane) să atingă temperatura camerei înainte de procesare.
2. **Nu vortexați probele.**
3. Inspectați tuburile de probă înainte de a le încărca în stative. Dacă un tub de probă prezintă bule sau are un volum mai scăzut față de media observată, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.

**Notă:** Neefectuarea pasului 3 poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului de probă.

#### E. Pregătirea sistemului

Configurați sistemul și lista de lucru conform instrucțiunilor din *manualul de utilizare al sistemului Tigris DTS* și secțiunea *Note procedurale* de mai jos.

## Note procedurale

### A. Calibratori

1. Fiecare listă de lucru trebuie să conțină două replicare ale calibratorului negativ și ale fiecărui calibrator pozitiv. Pentru a funcționa corespunzător cu software-ul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, calibratorul negativ trebuie să se afle în poziția primului tub de pe primul stativ al listei de lucru, calibratorul pozitiv 1 trebuie să se afle în poziția celui de-al doilea tub de pe primul stativ al listei de lucru și calibratorul pozitiv 2 trebuie să se afle în poziția celui de-al treilea tub de pe primul stativ al listei de lucru.
2. Încercarea de a pipeta mai mult de două replicare dintr-un tub de calibrator poate duce la erori privind un volum insuficient.
3. Calibratorii vor fi utilizați împreună cu lotul principal corespunzător de reactivi. Operatorul trebuie să se asigure că lotul corect de calibratori este utilizat împreună cu lotul principal corespunzător cu reactivi din trusă, așa cum este indicat în fișa cu codurile de bare ale lotului principal. Atunci când comandați calibratorii opționali trebuie să faceți referire la numărul lotului corespunzător.

### B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

### C. Pudrarea mânușilor

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces pe anumite mânuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mânușile nepudrate.

## Sistem Panther

### Reactivi și materiale furnizate

**Test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay** 100 teste (3 cutii), Nr. cat. 303236

Calibratorii pot fi achiziționați separat. Consultați mai jos numerele de catalog pentru fiecare cutie în parte.

#### Cutie frigorifică pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
<b>A</b>	<b>Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare</b> <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând &lt; 5% agent de expandare.</i>	1 flacon
<b>E</b>	<b>Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic</b> <i>Transcriptază inversă și polimerază RNA uscată în soluție tamponată HEPES conținând &lt; 10% reactiv de expandare.</i>	1 flacon
<b>P</b>	<b>Reactiv al sondei HPV 16 18/45</b> <i>Sonde ADN chemiluminescente ne-infecțioase (&lt; 500 ng/flacon) uscate în soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon
<b>CI</b>	<b>Reactiv HPV 16 18/45 control intern</b> <i>Transcripție RNA ne-infecțioasă în soluție tamponată ce conține &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon

#### Cutie pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay la temperatura camerei (depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
<b>AR</b>	<b>Soluție de reconstituire amplificare HPV 16 18/45</b> <i>Soluție apoasă conținând conservanți.</i>	1 flacon
<b>ER</b>	<b>Soluție de reconstituire enzimatică HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 flacon
<b>PR</b>	<b>Soluție de reconstituire a probei HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon
<b>S</b>	<b>Reactiv de selectare HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată borat 600 mM conținând surfactant.</i>	1 flacon
<b>TCR</b>	<b>Reactiv de captură a țintei HPV 16 18/45</b> <i>Acid nucleic ne-infecțios în soluție tamponată conținând faza solidă (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 flacon
	<b>Coliere reconstituire</b>	3
	<b>Fișă cu codurile de bare ale lotului principal</b>	1 pagină

**Cutie calibratori pentru Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay (Nr. cat. 303235)  
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)**

Simbol	Produs	Cantitate
PCAL1	<b>Calibrator pozitiv 1 HPV 16 18/45</b> <i>Transcripție in vitro HPV 18 ne-infecțioasă la 750 de copii per ml în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane
PCAL2	<b>Calibrator pozitiv 2 HPV 16 18/45</b> <i>Transcripție in vitro HPV 16 ne-infecțioasă la 1.000 de copii per ml în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane
NCAL	<b>Calibrator negativ HPV 16 18/45</b> <i>Soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	5 flacoane

### Materiale necesare dar disponibile separat

**Notă:** Materialele disponibile de la Hologic au numerele de catalog notate, cu excepția cazului în care acestea se pot comanda separat.

	<u>Nr. cat.</u>
Sistem Panther	303095
Trusă de testare Panther	303096
<i>Trusă lichide pentru testare Aptima</i>	303014
<i>(Soluție de spălare Aptima, Soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima)</i>	
<i>Trusă Aptima Auto Detect</i>	303013
<i>Unități multi-tub (MTUs)</i>	104772-02
<i>Trusă pungă de reziduuri Panther</i>	902731
<i>Capac coș reziduuri Panther</i>	504405
Vârfuri, 1000 µL conductive, detectoare de lichid	10612513 (Tecan)
Trusă de transfer eşantion Aptima	301154C
Trusă de transfer al eşantioanelor Aptima – imprimabilă	PRD-05110
Trusă de recoltare și transport eşantion de țesut cervical Aptima	302657
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace înlocuitoare nepenetrabile	103036A
Capace de rezervă pentru 100 truse de testare:	
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și a reactivului sondei</i>	CL0041
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	CL0041
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	501604
Soluție de decontaminare, soluție de hipoclorit de sodiu minim 5% sau 0,7 M	—
Mănuși de unică folosință	—
Trusă soluție de transfer Aptima (doar pentru eşantioanele SurePath)	303658

### Materiale opționale

	<u>Nr. cat.</u>
Soluție de decontaminare APTIMA pentru curățare	302101

## Procedura de testare cu sistemul Panther

**Notă:** Consultați manualul de utilizare a sistemului Panther pentru informații de procedură suplimentare privind sistemul Panther.

### A. Pregătirea zonei de lucru

Curățați suprafețele de lucru unde vor fi pregătiți reactivii și probele. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin 1 minut, iar apoi clătiți cu apă. Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii și probele cu huse pentru bancul de laborator captușite cu plastic, absorbante, curate.

### B. Pregătirea reactivului unei noi truse

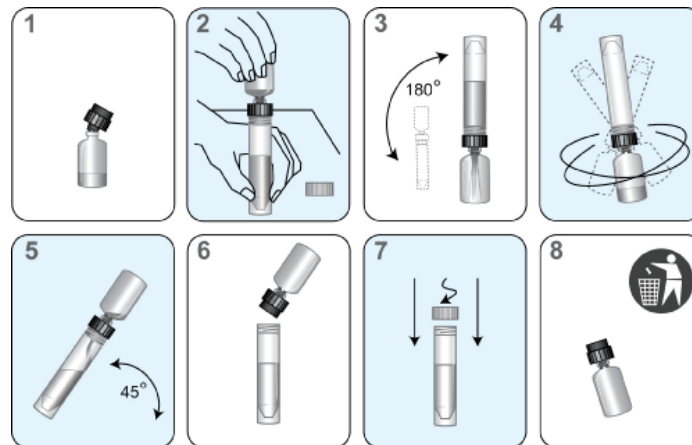
**Notă:** Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Panther.

1. Pentru a reconstitui reactivii de amplificare, enzimatici și ai sondei, combinați recipientele de reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire. Dacă au fost păstrate la frigider, lăsați soluțiile de reconstituire să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
  - a. Împerecheați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Asigurați-vă astfel încât culorile etichetelor soluției de reconstituire și a reactivului să se potrivească înainte de a atașa colierul de reconstituire.
  - b. Verificați numerele de lot de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au împerecheat reactivii corespunzători.
  - c. Deschideți flaconul de reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului (Figura 2, Pasul 1).
  - d. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - e. Ținând recipientul cu soluție pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în recipient (Figura 2, Pasul 2).
  - f. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 2, Pasul 3).
  - g. Rotiți ușor soluția în recipient pentru a se amesteca temeinic. Evitați crearea spumei în timpul rotirii recipientului (Figura 2, Pasul 4).
  - h. Așteptați ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 2, Pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de plastic.
  - i. Scoateți colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 2, Pasul 6).
  - j. Puneți din nou capacul pe recipientul de plastic. Înregistrați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 2, Pasul 7).
  - k. Eliminați colierul de reconstituire și flaconul (Figura 2, Pasul 8).

**Avertisment:** Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromite funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

**Notă:** Amestecați temeinic reactivii de amplificare, enzimatici, ai sondei și de selecție, întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.





**Figura 2. Procesul de reconstituire cu sistemul Panther**

2. Pregătiți reactivul de captare a țintei de lucru (wTCR):
  - a. Împerecheați recipientele corespunzătoare de TCR și CI.
  - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au împerecheat reactivii corespunzători din trusă.
  - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - d. Deschideți recipientul cu CI și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu CI să rămână o cantitate mică de lichid.
  - e. Puneți capacul la recipientul cu TCR și rotiți ușor soluția pentru a amesteca conținutul. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
  - f. Înregistrați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
  - g. Eliminați recipientul cu CI și capacul.
  - h. În wTCR se poate forma precipitat, ceea ce ar putea conduce la rezultate invalide din cauza erorilor de verificare a volumului. Precipitatul poate fi dizolvat prin încălzirea wTCR la temperaturi cuprinse între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
3. Pregătiți reactivul de selecție
  - a. Verificați numărul de lot al reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că acesta corespunde trusei.
  - b. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbid persistă.

**Notă:** Amestecați temeinic întorcând ușor toți reactivii înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.

#### C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior

1. Reactivii de amplificare, enzimatici, ai sondei reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (15 °C până la 30 °C) înainte de începerea testării.
2. În cazul în care reactivul sondei reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți la o temperatură care să nu depășească 60 °C timp de 1 până la 2 minute. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbid este prezent.

3. Dacă wTCR prezintă precipitat, încălziți wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
4. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbid persistă.
5. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.
6. Nu umpleți recipientele cu reactiv la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

#### D. Manipularea probelor

1. Lăsați probele (calibratori, eșantioane și orice probă de control al calității externă furnizată de utilizator) să ajungă la temperatura camerei înainte de a procesa.
2. **Nu vortexați probele.**
3. Inspectați tuburile de probă înainte de a le încărca în stativ. Dacă un tub de probă prezintă bule sau are un volum mai scăzut față de media observată, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.

**Notă:** Neefectuarea pasului 3 poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului de probă.

#### E. Pregătirea sistemului

Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *manualul de utilizare a sistemului Panther* și secțiunea *Note procedurale* de mai jos. Asigurați-vă că s-au utilizat stativele pentru reactivi de dimensiuni corespunzătoare și adaptoarele TCR adecvate.

## Note procedurale

### A. Calibratori

1. Pentru a funcționa corect cu software-ul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în sistemul Panther, sunt necesare două replicare ale calibratorului negativ și ale fiecărui calibrator pozitiv. Câte un flacon din fiecare calibrator poate fi încărcat în orice poziție din stativ de pe oricare compartiment de turbiprobe în cadrul sistemului Panther. Pipetarea eșantionului va începe în momentul în care este îndeplinită una din cele două condiții de mai jos:
  - a. Sistemul Panther se află în curs de procesare a unui calibrator pozitiv și a unui calibrator negativ.
  - b. Sistemul Panther înregistrează rezultate valide pentru calibratori.
2. De îndată ce tuburile pentru calibrator au fost pipetate și sunt în curs de procesare pentru o anumită trusă de reactivi, eșantioanele pot fi procesate cu trusa de reactivi de testare asociată timp de maxim 24 de ore, cu excepția cazului în care:
  - a. Calibratorii sunt invalizi.
  - b. Trusa de reactivi de testare asociată este scoasă din sistemul Panther.
  - c. Trusa de reactivi de testare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Încercarea de a pipeta mai mult de două replicare dintr-un tub de calibrator poate duce la erori privind un volum insuficient.

**B. Temperatura**

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

**C. Pudrarea mănușilor**

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces pe anumite mănuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

## Proceduri de control al calității

### A. Criterii de validitate a procesării

Software-ul determină în mod automat validitatea procesării. Software-ul va invalida o procesare în oricare din următoarele condiții:

- Mai mult de un replicat de calibrator negativ invalid.
- Mai mult de un replicat de calibrator pozitiv 1 invalid.
- Mai mult de un replicat de calibrator pozitiv 2 invalid.
- Peste 1 până la 6 replicare de calibrator invalide combinate.

O procesare poate fi invalidată de către un operator dacă sunt observate și raportate dificultăți de ordin tehnic, legate de operator sau instrument pe parcursul efectuării testării.

O procesare invalidă trebuie repetată. Procesările întrerupte trebuie repetate.

### B. Criterii de acceptabilitate a calibratorului

Tabelul de mai jos precizează criteriile RLU pentru replicatele calibratorului negativ și pozitiv.

	<b>Sistem Tigris DTS</b>	<b>Sistem Panther</b>
<b>Calibrator negativ</b> 18/45 RLU CI/16 RLU	$\geq 0$ și $\leq 60.000$ RLU $\geq 75.000$ și $\leq 300.000$ RLU	$\geq 0$ și $\leq 60.000$ RLU $\geq 75.000$ și $\leq 300.000$ RLU
<b>Calibrator pozitiv 1</b> 18/45 RLU CI/16 RLU	$\geq 850.000$ și $\leq 2.200.000$ RLU $\leq 475.000$ RLU	$\geq 800.000$ și $\leq 2.200.000$ RLU $\leq 475.000$ RLU
<b>Calibrator pozitiv 2</b> 18/45 RLU CI/16 RLU	$\leq 115.000$ RLU $\geq 625.000$ și $\leq 4.000.000$ RLU	$\leq 115.000$ RLU $\geq 625.000$ și $\leq 4.000.000$ RLU

### C. Prag pentru CI

Pragul pentru CI este determinat în baza semnalului CI/analit 16 de la replicatele valide ale calibratorului negativ.

$$\text{Prag pentru CI} = 0,5 \times [\text{media CI/16 RLU a replicatelor valide ale calibratorului negativ}]$$

### D. Prag pentru analit 16

Pragul pentru analit în ceea ce privește HPV 16 este determinat în baza semnalului CI/16 RLU de la replicatele valide ale calibratorului negativ și replicatele valide ale calibratorului pozitiv 2.

$$\text{Prag pentru analit 16} = 2 \times [\text{media CI/16 RLU a replicatelor valide ale calibratorului negativ}] + 0,1 \times [\text{media CI/16 RLU a replicatelor valide ale calibratorului pozitiv 2}]$$

### E. Prag pentru analit 18/45

Pragul pentru analit în ceea ce privește HPV 18/45 este determinat în baza semnalului 18/45 RLU de la replicatele valide ale calibratorului negativ și replicatele valide ale calibratorului pozitiv 1.

$$\text{Prag pentru analit 18/45} = 1 \times [\text{media 18/45 RLU a replicatelor valide ale calibratorului negativ}] + 0,18 \times [\text{media 18/45 RLU a replicatelor valide ale calibratorului pozitiv 1}]$$

## Interpretarea testului

Rezultatele testului sunt determinate automat de către software-ul de testare. Un rezultat al testului poate fi negativ pentru HPV 16 și HPV 18/45, negativ pentru HPV 16 și pozitiv pentru HPV 18/45, pozitiv pentru HPV 16 și negativ pentru HPV 18/45, pozitiv pentru HPV 16 și HPV 18/45 sau invalid, așa cum este determinat de coeficientul CI RLU și S/CO, așa cum este descris în tabelul de mai jos. Un rezultat al testului poate fi invalid și din cauza altor parametri (de ex., formă anormală a curbei) care sunt în afara intervalelor normale așteptate. Rezultatele invalide ale testului trebuie repetate.

Eșantioanele trusei RTEC pot fi diluate pentru a devansa substanțele cu potențial inhibitor. Diluați 1 parte de eșantion invalid în 8 părți de mediu de transport al eșantionului (soluția din tuburile trusei RTEC); de exemplu, 560 μL de eșantion într-un nou tub din trusa RTEC care conține 4,5 ml de mediu de transport al eșantionului. Întoarceți ușor eșantionul diluat pentru a se amesteca; evitați crearea spumei. Testați eșantionul diluat conform procedurii standard de testare.

**Notă:** Nu diluați un eșantion diluat invalid. În cazul în care un eșantion diluat produce un rezultat invalid, trebuie obținut un eșantion nou de la pacient.

Rezultatul testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Criterii
<b>Negativ - 16</b> <b>Negativ - 18/45</b>	<i>CI/HPV 16 RLU ≥ Prag pentru CI și</i> <i>HPV 16 S/CO &lt; 1,00 și</i> <i>HPV 18/45 S/CO &lt; 1,00</i>
<b>Negativ - 16</b> <b>Pozitiv - 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO &lt; 1,00 și</i> <i>HPV 18/45 S/CO ≥ 1,00 și</i> <i>HPV 18/45 RLU ≤ 3.000.000</i>
<b>Pozitiv - 16</b> <b>Negativ - 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO ≥ 1,00 și</i> <i>CI/HPV 16 RLU ≤ 4.000.000 și</i> <i>HPV 18/45 S/CO &lt; 1,00</i>
<b>Pozitiv - 16</b> <b>Pozitiv - 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO ≥ 1,00 și</i> <i>CI/HPV 16 RLU ≤ 4.000.000 și</i> <i>HPV 18/45 S/CO ≥ 1,00 și</i> <i>HPV 18/45 RLU ≤ 3.000.000</i>
<b>Invalid</b>	<i>HPV 16 S/CO &lt; 1,00 și</i> <i>HPV 18/45 S/CO &lt; 1,00 și</i> <i>CI/HPV 16 RLU &lt; Prag pentru CI</i>  <i>sau</i> <i>CI/HPV 16 RLU &gt; 4.000.000</i>  <i>sau</i> <i>HPV 18/45 RLU &gt; 3.000.000</i>

## Limitări

- A. Nu au fost evaluate alte tipuri de eșantioane în afara celor identificate privind domeniul de utilizare.
- B. Performanța testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay nu a fost evaluată în cazul pacienților vaccinați anti-HPV.
- C. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay nu a fost evaluat în cazuri de suspiciuni de abuz sexual.
- D. Prevalența infecției cu HPV în cadrul unei populații poate afecta performanța. Valorile predictive pozitive scad în cazul testării populațiilor cu prevalență scăzută sau la subiecții care nu prezintă risc de infectare.
- E. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep ce conțin mai puțin de 1 ml după pregătirea lamei pentru testul Papanicolau ThinPrep sunt considerate inadecvate pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.
- F. Rezultatele testului pot fi afectate de recoltarea, depozitarea sau procesarea necorespunzătoare a eșantionului.
- G. Controlul intern monitorizează etapele testului privind captura țintei, amplificarea și detecția, neavând menirea de a controla conformitatea recoltării de țesut cervical.
- H. Un rezultat negativ al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay nu exclude posibilitatea existenței unor anomalități citologice, a CIN2, CIN3 sau a cancerului în forme ascunse.
- I. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay asigură rezultate calitative. Prin urmare, nu se poate obține o corelație între amplitudinea unui semnal de testare pozitiv și nivelul de expresie a mRNA într-un eșantion.
- J. Detecția de mRNA HPV (tipurile 16, 18 și 45) cu risc ridicat depinde de numărul de copii prezente în eșantion și poate fi afectată de metodele de recoltare a eșantionului, factori ce țin de pacient, stadiul infectării și prezența de substanțe perturbatoare.
- K. Infectarea cu HPV nu este un indicator de HSIL citologic sau de CIN de nivel ridicat și nici nu implică dezvoltarea ulterioară de CIN2, CIN3 sau cancer. Majoritatea pacientelor infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV cu risc ridicat nu dezvoltă CIN2, CIN3 sau cancer.
- L. Performanța testului poate fi afectată de următorii factori în prezența unor concentrații mai mari decât cele specificate: lubrifianții de uz intim (care conțin Polyquaternium 15) la 1% w/v, unguent antifungic (care conține tioconazol) la 0,03% w/v, mucus la 0,3% w/v, hormoni intravaginali (care conțin progesteron) la 1% w/v, Trichomonas vaginalis la  $3 \times 10^4$  celule/ml.
- M. Concentrațiile ridicate de HPV 45 pot reduce capacitatea testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay de a detecta prezența HPV 16 la niveluri scăzute.
- N. Nu au fost evaluate efectele altor variabile potențiale cum ar fi scurgerile vaginale, utilizarea tamponelor etc. și variabile ce țin de recoltarea eșantioanelor.
- O. Utilizarea acestui dispozitiv trebuie limitată la personalul instruit în utilizarea testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.
- P. Contaminarea încrucișată a probelor poate duce la rezultate fals pozitive. Rata de transfer a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în sistemul Tigris DTS și sistemul Panther a fost de 0,35%, respectiv 0,19%, așa cum s-a determinat în studiile non-clinice.
- Q. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay trebuie interpretat împreună cu alte date clinice și de laborator aflate la dispoziția medicului.

## Rezultatele preconizate ale sistemului Tigris DTS: Prevalența mRNA a HPV cu risc ridicat

Prevalența infectării cu HPV cu risc ridicat variază considerabil și este influențată de mai mulți factori, printre care, vârsta este cea care contribuie în cea mai mare proporție.<sup>19,20</sup> Numeroase studii au investigat prevalența HPV, așa cum s-a determinat prin detecția ADN-ului HPV, totuși, puține studii raportează prevalența pe baza detecției mRNA-ului oncogenic al HPV. Paciente din diverse unități clinice (n=18) reprezentând o distribuție geografică amplă și o populație diversă (10 state din Statele Unite ale Americii) s-au înscris într-un studiu clinic prospectiv cunoscut sub denumirea de studiu CLEAR pentru a evalua testul Aptima HPV, care detectează 14 tipuri de HPV cu risc ridicat.<sup>21</sup> Probele recoltate de la paciente în cadrul studiului clinic CLEAR cu rezultatele pozitive ale testului Aptima HPV au fost evaluate în baza testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul unui studiu clinic separat. Prevalența HPV 16, 18 și 45, precum și celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat au fost observate în cadrul studiului clinic, pe baza rezultatelor testării cu testul Aptima HPV și ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, a fost clasificată, în general, pe grupe de vârstă și pe unitate de testare. Rezultatele sunt specificate în Tabel 1 pentru celulele scuamoase atipice de importanță nedeterminată (ASC-US) și cele negative pentru populațiile cu leziune intraepitelială sau cu caracter malign (NILM).

**Tabel 1:** Prevalența mRNA-ului la HPV cu risc ridicat la populațiile clasificate pe grupe de vârstă, unitate de testare și toate combinate

	Procent de pozitivitate % (x/n)							
	Populație ASC-US (≥ 21 ani)				Populație NILM (≥ 30 ani)			
	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	Alte 11 HR* Poz	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	Alte 11 HR* Poz
<b>Toate</b>	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10.846)	0,4 (47/10.846)	0 (0/10.846)	3,9 (421/10.846)
<b>Grupă de vârstă (ani)</b>								
<b>de la 21 la 29</b>	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>de la 30 la 39</b>	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4.188)	0,6 (27/4.188)	0 (0/4.188)	5,3 (221/4.188)
<b>≥ 40</b>	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6.658)	0,3 (20/6.658)	0 (0/6.658)	3,0 (200/6.658)
<b>Unitate de testare</b>								
<b>1</b>	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3.666)	0,5 (18/3.666)	0 (0/3.666)	3,8 (141/3.666)
<b>2</b>	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3.671)	0,5 (17/3.671)	0 (0/3.671)	3,7 (136/3.671)
<b>3</b>	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3.509)	0,3 (12/3.509)	0 (0/3.509)	4,1 (144/3.509)

N/A = Nu se aplică, HR = risc ridicat, Poz = Pozitiv

\*Tipuri HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68

## Performanța testului pe baza sistemului Tigris DTS

### Proiectarea studiului clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluat utilizând eșantioanele Papanicolau de referință recoltate de la pacientele care au consimțit pe parcursul studiului clinic multicentric, prospectiv, din SUA, cunoscut ca studiul clinic CLEAR. Studiul CLEAR a fost efectuat pentru a determina performanța clinică a testului Aptima HPV în detectarea neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad II sau a bolii cervicale mai grave ( $\geq$ CIN2). Pacientele s-au înscris fie în studiul ASC-US, fie în studiul NILM pe baza rezultatelor de referință pentru citologie în mediu lichid ThinPrep de la screening-ul de rutină ce viza cancerul de col uterin. Populația studiului ASC-US a inclus paciente cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US, iar populația studiului NILM a inclus paciente cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM.

Au fost examinate paciente din 18 centre clinice, în principal, clinici de obstetrică/ginecologie, care acopereau o amplă distribuție geografică și o populație diversă. În timpul studiului CLEAR, eșantioanele Papanicolau de referință reziduale au fost testate cu testul Aptima HPV și un test ADN HPV disponibil pe piață. Pentru studiul clinic Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, probele din eșantioanele Papanicolau de referință reziduale au fost testate cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

Toate pacientele din studiul ASC-US au fost trimise pentru efectuarea unei colposcopii, indiferent de rezultatele testului Aptima HPV și ale testului ADN HPV disponibil pe piață. S-a obținut o biopsie în cadrul unui chiuretaj endocervical (ECC) și biopsii cervicale prin ciupire (1 biopsie din fiecare din cele 4 cadrane). Dacă era vizibilă o leziune, s-a obținut o biopsie prin ciupire (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune), iar din cadranele fără leziuni vizibile au fost recoltate biopsii la joncțiunea scuamo-cilindrică (metoda aleatorie).

În cadrul studiului NILM, pacientele cu rezultate pozitive la testul Aptima HPV și/sau la testul ADN HPV disponibil pe piață, precum și pacientele selectate aleatoriu cu rezultate negative la ambele teste au fost trimise pentru colposcopie la evaluarea inițială. A fost obținută o biopsie ECC de la fiecare pacientă căreia i s-a efectuat o colposcopie. Biopsiile prin ciupire au fost obținute exclusiv din leziuni vizibile (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune). Urmărirea pacienților în cadrul studiului NILM care nu au avut  $\geq$ CIN2 în faza inițială va fi efectuată pe o perioadă de 3 ani cu vizite anuale citologice. Pacientele cu rezultate citologice ASC-US sau mai severe în timpul perioadei de urmărire vor fi trimise pentru colposcopie, utilizând aceeași procedură de biopsie efectuată în cadrul evaluării inițiale.

Starea bolii a fost determinată în baza unui panou de analiză histologică în consens, care s-a bazat pe acordul între cel puțin 2 experți patologi. Experților patologi nu li s-a prezentat starea HPV și citologică a pacienților și nici diagnosticele de histologie ale celuilalt. Investigatorilor, medicilor și pacienților nu li s-au comunicat rezultatele testului Aptima HPV și ale testului ADN HPV disponibil pe piață până după finalizarea colposcopiei, pentru a evita influențarea.

Pentru a valida domeniul de utilizare a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay ca un test reflex pe baza unui rezultat pozitiv în urma testului Aptima HPV, eșantioanele Papanicolau de referință reziduale recoltate de la toate pacientele evaluabile în cadrul studiului ASC-US și al studiului NILM cu un rezultat pozitiv în urma testului Aptima HPV, au fost eligibile pentru testare cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. S-a evaluat performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția de  $\geq$ CIN2 și neoplazia cervicală intraepitelială de gradul III sau o boală cervicală mai severă ( $\geq$ CIN3).



## Populația ASC-US ≥ 21 ani: Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

În total, au fost 400 de paciente evaluabile cu vârsta peste 21 de ani, cu rezultate citologice ASC-US și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV, ale căror eșantioane Papanicolau de referință au fost eligibile pentru testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Dintre acestea, 46 de paciente nu au avut probe Papanicolau de referință disponibile pentru testare și șase au avut diagnostice de boală nedeterminată; toate au fost excluse din analiză. Celelalte 348 de paciente evaluabile cu stare concluzivă de boală au avut rezultate valide în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, pe baza testării reflexiei dintr-un rezultat pozitiv în urma testului Aptima HPV. Șaizeci și șapte (67) de paciente au avut ≥CIN2 și 29 au avut ≥CIN3.

Din cele 348 de paciente evaluabile cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV, 117 paciente au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 231 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11, așa cum s-a detectat în urma testului Aptima HPV (adică, HPV de tip 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68). Un surplus de 545 de paciente evaluabile cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV pe durata studiului CLEAR. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei. Prevalența de ≥CIN2 și ≥CIN3 în cazul pacientelor evaluabile cu rezultate citologice ASC-US a fost de 8,8% și, respectiv, 3,7%. Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 2.

**Tabel 2:** Populația ASC-US ≥ 21 ani: Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV în funcție de diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV*	Interpretare	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						
			Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Pozitiv	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	1	27	18	11	14	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	3	23	14	3	3	1	47
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	2	125	73	23	10	0	233
Total			6	176	105	38	28	1	354
Negativ	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	458	75	8	4	0	558
Total			19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = Neoplazie cervicală intraepitelială de grad 1, HR = Risc ridicat, Neg = Negativ, Poz = Pozitiv

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea finală sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*19 paciente au participat la vizita colposcopică, însă nu s-a putut stabili un diagnostic din următoarele motive: < 5 eșantioane de biopsie obținute, toate cu rezultate histologice Normale/CIN1 (n=15), fără biopsii recoltate (n=3) și lame de biopsie pierdute (n=1).

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

\*\*\*\*O pacientă avea adenocarcinom in situ (AIS).

Riscul absolut de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatul testului Aptima HPV este indicat în Tabel 3. Riscul de  $\geq$ CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 29,1% comparativ cu 14,3% în cazul pacientelor la care s-a observat unul sau mai multe tipuri din cele 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 2,2% în cazul pacientelor la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscurile absolute sunt indicate pe grupe de vârstă în Tabel 4.

**Tabel 3:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Riscuri absolute de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Prevalență			8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 4:** Populația ASC-US ≥ 21 ani: Riscuri absolute de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV pe grupe de vârstă

	Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
				Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
21 până la 29 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Prevalență				13,1% (50/383)	5,2% (20/383)
30 până la 39 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Prevalență				7,5% (19/253)	3,2% (8/253)
≥ 40 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Prevalență				3,9% (10/257)	1,9% (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Riscul relativ de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay este indicat în Tabel 5. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 13,2 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 22,1 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 2,0 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 3,8 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

**Tabel 5:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Riscuri relative de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv vs HR HPV Negativ	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv vs alte HR HPV Pozitive	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Prevalență	8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Coeficienții de probabilitate ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicați în Tabel 6. Probabilitatea prezenței HPV de tipul 16, 18 și/sau 45 a fost de 4,2 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN2 și de 5,1 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN3.

**Tabel 6:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Alte HR HPV Pozitive	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
HR HPV Negativ	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

## Populația NILM ≥ 30 ani: Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

În total, au fost 540 de paciente evaluabile cu vârsta peste 30 de ani, cu rezultate citologice NILM și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV, ale căror eșantioane Papanicolau de referință au fost eligibile pentru testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Dintre acestea, 25 de paciente nu au avut eșantioane Papanicolau de referință disponibile pentru testare; toate au fost excluse din analiză. Celelalte 515 de paciente evaluabile au avut rezultate valide în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Dintre acestea, 317 au fost supuse colposcopiei. Cincisprezece (15) paciente au avut ≥CIN2 și 10 au avut ≥CIN3; 283 de paciente au avut o histologie normală/CIN1; 19 paciente au avut o stare a bolii nedeterminată.

Din cele 298 de paciente evaluabile cu stare concluzivă a bolii și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV, 61 au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 237 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11. Un surplus de 505 de paciente evaluabile cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM și o stare concluzivă a bolii au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV în timpul studiului CLEAR. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei. Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 7.

**Tabel 7:** Populația NILM ≥ 30 ani: Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV în funcție de diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV*	Interpretare	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						
			Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Pozitiv	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	2	27	0	0	3	1	33
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	1	26	1	1	0	2	31
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0	0	0	0	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	16	218	11	4	4	0	253
Total			19	271	12	5	7	3	317
Negativ	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	25	483	17	4	1	0	530
Total			44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea inițială sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*44 de paciente au participat la vizita colposcopică, însă nu s-a putut stabili un diagnostic din următoarele motive: nu s-a putut ajunge la un consens din cauza eșantioanelor inadecvate (n=28), nu s-au recoltat biopsii din cauza factorilor de bază (n=13), nu s-au recoltat sau examinat biopsiile din cauza erorilor (n=3).

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

\*\*\*\*Trei paciente aveau adenocarcinom in situ (AIS).

Din cele 515 paciente cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV și rezultate în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, 217 de femei au avut o stare a bolii neverificată (inclusiv nedeterminată) (Tabel 8). Din cele 10.331 de paciente cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV din cadrul studiului CLEAR original, 9.826 au avut o stare a bolii neverificată. Deoarece doar pacientelor selectate aleatoriu cu rezultate negative atât în urma testului Aptima HPV și al testului ADN HPV disponibil pe piață li s-au dat trimeri pentru colposcopie, procentul de paciente cu stare de boală neverificată a fost ridicat în cadrul acestui grup (96,6%). Pentru a ajusta această deviație de verificare, s-a utilizat o metodă de imputație multiplă pentru a estima numărul de paciente afectate de boală care ar fi putut fi identificate dacă toate pacientele ar fi fost supuse colposcopiei. Sunt indicate atât estimările de performanță ajustate la deviația de verificare, cât și estimările de performanță neajustate pe baza eșantionului de 803 de paciente cu starea bolii verificate.

**Tabel 8:** Populația NILM ≥ 30 ani: Clasificarea pacientelor NILM evaluabile conform rezultatelor în urma testului Aptima HPV, a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, a testului HPV ADN, starea bolii (≥CIN2 și ≥CIN3) și starea de verificare a bolii

Rezultatul testului Aptima HPV*	Rezultatul testului GT-AHPV*	Test HPV ADN	Total paciente	Stare a bolii verificată: ≥CIN2		Stare a bolii verificată: ≥CIN3		Stare a bolii neverificată
				Pacientele afectate de boală (≥CIN2)	Pacientele neafectate de boală (≥CIN2)	Pacientele afectate de boală (≥CIN3)	Pacientele neafectate de boală (≥CIN3)	Pacientele cu stare necunoscută a bolii (% Necunoscut)
Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	83	6	48	5	49	29 (34,9%)
	Pozitiv	Negativ	9	1	5	1	5	3 (33,3%)
	Pozitiv	Niciun rezultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativ	Pozitiv	271	7	171	4	174	93 (34,3%)
	Negativ	Negativ	137	1	52	0	53	84 (61,3%)
	Negativ	Niciun rezultat**	13	0	6	0	6	7 (53,8%)
Total			515	15	283	10	288	217 (42,1%)
Negativ	N/A***	Pozitiv	306	3	178	1	180	125 (40,8%)
	N/A***	Negativ	9.420	1	322	0	323	9.097 (96,6%)
	N/A***	Niciun rezultat**	605	1	0	0	1	604 (99,8%)
Total			10.846	20	783	11	792	10.043 (92,6%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, N/A = Nu se aplică

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea inițială sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*620 de paciente cu rezultate la testul Aptima HPV nu au obținut rezultate la testul HPV ADN, în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Riscurile absolute ajustate de îmbolnăvire (≥CIN2 și ≥CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și al rezultatului testului Aptima HPV sunt indicate în Tabel 9a. Riscul de ≥CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 12,6% comparativ cu 3,4% în cazul pacientelor la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 0,6% din pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscurile absolute neajustate de îmbolnăvire sunt indicate, în general, în Tabel 9b și pe grupe de vârstă în Tabel 10.

**Tabel 9a:** Populația NILM ≥ 30 ani: Riscuri absolute de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
<b>Pozitiv</b>	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	N/A	N/A
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
<b>Negativ</b>	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Prevalență			0,9%	0,5%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
 \*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 9b:** Populația NILM ≥ 30 ani: Riscuri absolute de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
<b>Pozitiv</b>	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	N/A (0/0)	N/A (0/0)
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
<b>Negativ</b>	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Prevalență			2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
 \*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 10:** Populația NILM ≥ 30 ani: Riscuri absolute de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV pe grupe de vârstă (Estimări neajustate)

	Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
				Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
30 până la 39 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
Prevalență				2,4% (9/375)	1,6% (6/375)
≥ 40 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
Prevalență				2,6% (11/428)	1,2% (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
 \*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.



Riscurile relative de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicate în Tabel 11 (ajustate la deviația de verificare) și Tabel 12 (neajustate). Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 20,9 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 29,4 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 3,7 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 5,3 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

**Tabel 11:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Riscuri relative de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs HR HPV Neg	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs Alte HR HPV Poz	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Alte HR HPV Poz vs HR HPV Neg	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
HR HPV Poz vs HR HPV Neg	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Prevalență	0,9%	0,5%

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 12:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Riscuri relative de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs HR HPV Neg	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs Alte HR HPV Poz	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Alte HR HPV Poz vs HR HPV Neg	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
HR HPV Poz vs HR HPV Neg	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Prevalență	2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Coeficienții de probabilitate ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicați în Tabel 13 (ajustate la deviația de verificare) și Tabel 14 (neajustate). Probabilitatea prezenței HPV de tipul 16, 18 și/sau 45 a fost de 17,1 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN2 și de 21,9 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN3.

**Tabel 13:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Alte HR HPV Poz	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
HR HPV Negativ	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 14:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Alte HR HPV Poz	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
HR HPV Negativ	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

## Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath au fost recoltate de la paciente din Canada care au primit recomandare de urmărire din următoarele motive: unul sau mai multe teste Papanicolau anormale, o infecție HPV sau altele. Un alicot (0,5 ml) din fiecare eșantion a fost transferat în tubul de transfer al eșantionului Aptima, apoi a fost tratat utilizând soluția de transfer Aptima. Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat cu testul Aptima HPV (n=494). Probele pozitive au fost testate apoi cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Un alicot separat (1 ml) din fiecare eșantion a fost înlăturat pentru evaluare cu un test HPV PCR disponibil pe piață (n=557). Riscul absolut de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN3) conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV este indicat în Tabel 15. Rezultatele similare sunt indicate pentru testul HPV PCR disponibil pe piață care diferențiază HPV 16 și HPV 18, dar nu și HPV 45, de celelalte genotipuri cu risc ridicat; Riscul relativ de îmbolnăvire pentru rezultatele pozitive versus cele negative de genotip este indicat în Tabel 16 pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR.

**Tabel 15:** Risc absolut de  $\geq$ CIN3 pentru rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR disponibil pe piață

Rezultat HR HPV	Rezultat genotip	Interpretare	Risc absolut Aptima $\geq$ CIN3 (95% CI)	Risc absolut HPV PCR $\geq$ CIN3 (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45* Poz	14,6 (9,6-19,5)	14,4 (10,4-18,1)
	HPV 16 Poz și HPV 18/45* Neg	Doar HPV 16 Poz	19,4 (12,0-26,8)	16,8 (11,6-21,9)
	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Poz	Doar HPV 18/45* Poz	3,3 (0,1-13,8)	7,1 (1,0-18,8)
	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz	HPV 16 și HPV 18/45* Poz	25,0 (1,3-75,2)	14,3 (0,7-49,9)
	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg	Alte HR HPV Poz	2,5 (1,4-3,7)	2,1 (1,1-3,3)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	9,8 (8,1-11,2)	8,5 (7,0-9,5)
Negativ**	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Prevalență (%)			4,9%	5,0%

HR = risc ridicat; Poz = Pozitiv; Neg = Negativ

\*Testul HPV PCR diferențiază doar HPV 16 și HPV 18 de celelalte 12 genotipuri cu risc ridicat, inclusiv HPV 45.

\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 16:** Risc relativ de  $\geq$ CIN3 pentru rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR disponibil pe piață

Rezultatele testului Aptima		Rezultatele testului HR PCR	
Interpretarea testului	Risc relativ $\geq$ CIN3 (95% CI)	Interpretarea testului	Risc relativ $\geq$ CIN3 (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs HR HPV negativ	14,8 (4,3-50,3)	HPV 16 și/sau 18 pozitiv vs HR HPV negativ	12,6 (3,8-41,9)
HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs alte HR HPV pozitive	2,0 (0,8-4,6)	HPV 16 și/sau 18 pozitiv vs alte HR HPV pozitive	3,9 (1,6-9,5)
Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	7,5 (2,0-28,6)	Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	3,2 (0,8-12,8)
HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	10,0 (3,0-32,7)	HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	7,4 (2,3-24,3)
Prevalență	4,9%	Prevalență	5,0%

### Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele de recoltare și transport al țesutului cervical

Eșantioanele RTEC au fost recoltate de la paciente în cadrul vizitelor de screening și de urmărire de rutină și supuse testului Aptima HPV. Eșantioanele RTEC reziduale (n=378) cu un rezultat pozitiv al testului Aptima HPV au fost testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Tigris DTS. Genotipul HPV din fiecare eșantion a fost determinat utilizând un test de genotipare ADN. Eșantioanele cu rezultate discordante între testul de genotipare (Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ADN) au fost testate cu un test de determinare a succesiunii PCR cu transcriptază inversă validat pentru a soluționa starea HPV 16, HPV 18 și HPV 45. S-a determinat acordul clinic (pozitiv și negativ) al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat. Rezultatele au fost indicate în Tabel 17.

**Tabel 17:** Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în sistemul Tigris DTS pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în cazul eșantioanelor RTEC

		Metodă de referință				Total
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	43	0	1	44
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	<b>Total</b>	126	44	9	199	378

Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

Acord pozitiv: 98,3% (176/179) (95% CI: 95,2, 99,4)

Acord negativ: 99,0% (197/199) (95% CI: 96,4, 99,7)

## Sensibilitatea analitică

Limita de detecție (LOD) la pragul clinic este concentrația care determină un rezultat pozitiv (peste pragul clinic) în 95% din cazuri. Valoarea LOD a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost stabilită prin testarea eșantioanelor clinice pentru citologie în mediu lichid ThinPrep cu rezultat negativ de la subiect, înșămânțate cu transcripțiile HPV *in vitro*, cu diverse concentrații. Treizeci de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele trei loturi cu reactivi pentru un număr total de 90 de replicare. Testarea s-a realizat timp de șase zile, cu trei procesări pe zi și cinci replicare ale unui genotip dat testat la fiecare procesare. Limita de detecție de 95% (Tabel 18) a fost calculată în analiză de regresie probit a rezultatelor de pozitivitate pentru fiecare panou de diluție.

**Tabel 18:** Limita de detecție a pragului clinic al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay

Țintă	Limită de detecție* (95% CI)
HPV 16	57,3 (46,5 - 74,6)
HPV 18	84,8 (66,1 - 115,6)
HPV 45	60,0 (46,6 - 82,3)
SiHa	1,2 (0,9, 1,7)
HeLa	0,4 (0,3, 0,5)
MS751	2,6 (1,9, 4,2)

\*copii per reacție pentru transcripții *in vitro* și celule per reacție pentru linii celulare

## Precizia testului

Precizia testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluată în cadrul a două studii utilizând același panou cu 22 de membri. Studiul 1 a fost efectuat în 3 unități de testare externe pentru a determina reproductibilitatea testului. Studiul 2 a fost efectuat intern pentru a determina precizia de laborator. Panoul a inclus 14 membri cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv, având concentrații la sau peste limita de detecție a testului (pozitivitate preconizată:  $\geq 95\%$ ), 5 membri cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv, având concentrații sub limita de detecție a testului (pozitivitate preconizată:  $> 0\%$  până la  $< 25\%$ ) și 3 membri cu HPV negativ. Membrii panoului cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv au fost pregătiți prin înșămânțarea celulelor de cultură infectate cu HPV (SiHa, HeLa și MS751; ATCC, Manassas, Virginia), în eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale comasate sau prin diluarea eșantioanelor clinice HPV 16, 18 și/sau 45 în eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale comasate. Membrii panoului cu HPV negativ au fost pregătiți cu eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep comasate.

În Studiul 1, 2 operatori de la fiecare dintre cele 3 unități de testare (1 instrument per unitate) au elaborat două fișe de lucru zilnice pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, timp de 3 zile. Testarea a fost efectuată utilizând 1 lot cu reactivi. Fiecare fișă de lucru conținea câte 3 replicare de la fiecare dintre membrii panoului de reproductibilitate. O sută opt (108) tuburi de probă individuale au fost testate pentru fiecare membru al panoului (3 unități x 1 instrument x 2 operatori x 1 lot x 2 liste de lucru pe zi x 3 zile x 3 replicare). În Studiul 2, testarea s-a efectuat intern, timp de 20 zile, cu un total de 162 de reacții testate pentru fiecare membru al panoului (1 unitate x 3 instrumente x 3 operatori x 3 loturi x 2 fișe de lucru x 3 replicare).

Membrii panoului sunt descriși în Tabel 19a și Tabel 19b, alături de un rezumat al acordului cu rezultatele preconizate pentru HPV 16 și, respectiv, HPV 18/45.

**Tabel 19a:** Studiul 1 și 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 16

Descrierea panoului (celule/reacție)	Rezultat preconizat HPV 16	Acord procent (95% CI)	
		Studiu 1 (3 unități de testare)	Studiu 2 (1 unitate de testare)
Celule SiHa (3,0 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule HeLa (0,6 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule MS751 (11,0 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 16	Pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 18/45	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Celule SiHa (1,6 celule) & celule HeLa (3,3 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Celule SiHa (1,6 celule) & celule MS751 (42,5 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Celule SiHa (15,7 celule) & celule HeLa (0,3 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Celule SiHa (15,7 celule) & celule MS751 (4,3 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (1,6 celule)	Pozitiv	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Celule HeLa (0,3 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Celule MS751 (4,3 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 2 HPV 16	Pozitiv	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
Probă clinică 2 HPV 18/45	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (0,1 celule)	Negativ	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
Celule HeLa (0,02 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule MS751 (0,04 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 3 HPV 16	Negativ	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Probă clinică 3 HPV 18/45	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Probă clinică negativă 1-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 2-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 3-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Interval de încredere reușită

**Notă:** Este posibil ca acordul de procent să fi fost afectat de variațiile de însămânțare, diluție și/sau alicotare.

**Tabel 19b:** Studiul 1 și 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 18/45

Descrierea panoului (celule/reacție)	Acord procent (95% CI)		
	Rezultat preconizat HPV 18/45	Studiu 1 (3 unități de testare)	Studiu 2 (1 unitate de testare)
Celule SiHa (3,0 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Celule HeLa (0,6 celule)	Pozitiv	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Celule MS751 (11,0 celule)	Pozitiv	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Probă clinică 1 HPV 16	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 18/45	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Celule SiHa (1,6 celule) & celule HeLa (3,3 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (1,6 celule) & celule MS751 (42,5 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Celule SiHa (15,7 celule) & celule HeLa (0,3 celule)	Pozitiv	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
Celule SiHa (15,7 celule) & celule MS751 (4,3 celule)	Pozitiv	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Celule SiHa (1,6 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Celule HeLa (0,3 celule)	Pozitiv	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
Celule MS751 (4,3 celule)	Pozitiv	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
Probă clinică 2 HPV 16	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
Probă clinică 2 HPV 18/45	Pozitiv	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
Celule SiHa (0,1 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule HeLa (0,02 celule)	Negativ	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
Celule MS751 (0,04 celule)	Negativ	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Probă clinică 3 HPV 16	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Probă clinică 3 HPV 18/45	Negativ	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
Probă clinică negativă 1-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Probă clinică negativă 2-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 3-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

CI = Interval de încredere reușită

**Notă:** Este posibil ca acordul de procent să fi fost afectat de variațiile de însămânțare, diluție și/sau alicotare.

**Reactivitate încrucișată**

Specificitatea analitică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluată cu grupurile de eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale diluate 1:2,9 în MTE (comparabile cu eșantioanele transferate într-un tub de transfer Aptima) și însămânțat cu bacterii de cultură, drojdie sau fungi, viruși de cultură sau transcripții *in vitro* cu HPV nevizat. Organismele și concentrațiile de testare la care nu s-a observat reactivitatea încrucișată sunt identificate în Tabel 20. Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu specificitatea testării s-au bazat pe pozitivitate.

**Tabel 20:** Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată

Organism	Concentrație de testare fără reactivitate încrucișată	Organism	Concentrație de testare fără reactivitate încrucișată
<b>Bacterii</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 <sup>5</sup> IFU/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml		
<b>Genotipuri HPV cu risc ridicat nevizate*</b>			
HPV 31	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 56	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 33	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 58	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 35	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 59	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 39	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 66	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 51	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 68	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 52	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml		
<b>Drojdie/protozoare</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1x10 <sup>5</sup> celule/ml
<b>Virusi</b>			
Adenovirus	5,25x10 <sup>7</sup> PFU/ml	HIV-1	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
Citomegalovirus	1,58x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	Virusul Herpes simplex de tip 1	3,39x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml



**Tabel 20:** Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată

Organism	Concentrație de testare fără reactivitate încrucișată	Organism	Concentrație de testare fără reactivitate încrucișată
Virusul Epstein-Barr	1,59x10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /ml	Virusul Herpes simplex de tip 2	2,29x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<b>Alte genotipuri HPV nevizate*</b>			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 67	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 26	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 70	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 82	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml		

CFU = Unități formatoare de colonii, PFU = Unități formatoare de placă, TD<sub>50</sub> = Doză de transformare 50, TCID<sub>50</sub> = Doză infectantă 50 pentru culturi de țesuturi

\*Transcripție *in vitro* testată.

\*\*Deși nu s-a observat nicio reactivitate încrucișată pentru *Trichomonas vaginalis*, interferența a fost observată (consultați mai jos).

Sensibilitatea analitică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în prezența microorganismelor a fost evaluată cu același panou descris în Tabel 20, care a fost de asemenea însămânțat cu o concentrație scăzută de celule SiHa infectate cu HPV (1,6 celule per reacție) și celule HeLa infectate cu HPV (0,3 celule/reacție). Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu sensibilitatea testării s-au bazat pe pozitivitate. Prezența microorganismelor nu a afectat testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay decât în cazul *Trichomonas vaginalis* (TV). Interferența a fost observată cu TV în prezența unor concentrații mai mari de 3 x 10<sup>4</sup> celule/ml.

## Interferență

Substanțele descrise în Tabel 21 au fost însămânțate individual în eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep comasate diluate 1:2,9 în MTE la concentrațiile specificate în tabel. Toate substanțele au fost testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în prezența și absența celulelor de cultură infectate cu HPV (SiHa, 1,6 celule/ reacție și HeLa, 0,3 celule/reacție). Interferența a fost observată alături de următoarele în prezența unor concentrații mai mari decât cele specificate: lubrifianții de uz intim (care conțin Polyquaternium 15) la 1% w/v, unguent antifungic (care conține tioconazol) la 0,03% w/v, mucus la 0,3% w/v, hormoni intravaginali (care conțin progesteron) la 1% w/v.

**Tabel 21:** Substanțe testate pentru interferența posibilă cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay

Categoria de produs	Marca sau tipul produsului	Cea mai ridicată concentrație* testată care nu a afectat realizarea testului*
Lubrifiant de uz intim	Lichid cu textură naturală KY	10% v/v
	Lubrifiant lichid de uz personal up & up (marca țintă)	
	Astroglide**	1% w/v
Spermicid/Gel contraceptiv	Spumă contraceptivă vaginală (VCF)	10% w/v
	Gel contraceptiv vaginal Options Conceptrol	
Cremă antifungică	up & up (marcă țintă) miconazol 3	10% w/v
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (marcă țintă) Tioconazol 1	0,03% w/v
Gel de duș	Gel de duș Summer's Eve	10% v/v
	Gel de duș feminin up & up (marcă țintă)	
Spray feminin	Spray deodorant feminin Summer's Eve	10% w/v
	Spray deodorant feminin FDS	
Mucus	Mucină porcină	0,3% w/v
Hormoni intravaginali	Cremă vaginală Estrace (estrogen)	10% w/v
	Cremă Crinone (progesteron)	1% w/v
Sânge integral***	sânge integral	5% v/v
Leucocite	leucocite	1x10 <sup>7</sup> celule/ml
Soluție de spălare cu acid acetic Glacial <sup>^</sup>	Acid acetic Glacial + Soluție Cytolyt	2,6% v/v

\*concentrație în proba de testare; eșantion pentru citologie în mediu lichid ThinPrep diluat 1:2,9 în MTE (comparabil cu eșantionul transferat într-un tub de transfer Aptima)

\*\*Lubrifiant de uz intim ce conține Polyquaternium 15.

\*\*\*sânge integral implicat în testare în prezența unei concentrații de testare 10% v/v

<sup>^</sup>soluție de clătire cu acid acetic glacial pregătită prin amestecarea a unei părți de acid acetic glacial și a 9 părți de soluție Cytolyt așa cum reiese din manualul de utilizare a sistemului ThinPrep 2000.

## Rezultatele preconizate ale sistemului Panther: Prevalența mRNA a HPV cu risc ridicat

Prevalența infectării cu HPV cu risc ridicat variază considerabil și este influențată de mai mulți factori, printre care, vârsta este cea care contribuie în cea mai mare proporție.<sup>19,20</sup> Numeroase studii au investigat prevalența HPV, așa cum s-a determinat prin detecția ADN-ului HPV, totuși, puține studii raportează prevalența pe baza detecției mRNA-ului oncogenic al HPV. Paciente din diverse unități clinice (n=18) reprezentând o distribuție geografică amplă și o populație diversă (10 state din Statele Unite ale Americii) s-au înscris într-un studiu clinic prospectiv cunoscut sub denumirea de studiu CLEAR pentru a evalua testul Aptima HPV, care detectează 14 tipuri de HPV cu risc ridicat.<sup>21</sup> Probele recoltate de la paciente în cadrul studiului clinic CLEAR cu rezultatele pozitive ale testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther au fost evaluate în trei unități de testare în baza testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, într-un studiu clinic separat. Prevalența HPV 16, 18/45, precum și celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat au fost observate în cadrul studiului clinic, pe baza rezultatelor testării cu testul Aptima HPV și ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, a fost clasificată, în general, pe grupe de vârstă și pe unitate de testare. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Rezultatele sunt indicate în Tabel 22 pentru populațiile ASC-US (celule scuamoase atipice de importanță nedeterminată) și NILM (negative cu leziune intraepitelială sau cu caracter malign).

**Tabel 22:** Prevalența mRNA-ului la HPV cu risc ridicat la populațiile clasificate pe grupe de vârstă, unitate de testare și toate combinate

	Procent de pozitivitate % (x/n)							
	Populație ASC-US (≥ 21 ani)				Populație NILM (≥ 30 ani)			
	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	Alte 11 HR* Poz	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	Alte 11 HR* Poz
<b>Toate</b>	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10.839)	0,5 (49/10.839)	<0,1 (1/10.839)	3,6 (391/10.839)
<b>Grupă de vârstă (ani)</b>								
<b>de la 21 la 29</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>de la 30 la 39</b>	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4.183)	0,7 (31/4.183)	0 (0/4.183)	5,1 (215/4.183)
<b>≥ 40</b>	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6.656)	0,3 (18/6.656)	<0,1 (1/6.656)	2,6 (176/6.656)
<b>Unitate de testare**</b>								
<b>1</b>	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3.610)	0,4 (16/3.610)	<0,1 (1/3.610)	3,6 (130/3.610)
<b>2</b>	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3.614)	0,4 (15/3.614)	0 (0/3.614)	3,6 (130/3.614)
<b>3</b>	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3.615)	0,5 (18/3.615)	0 (0/3.615)	3,6 (131/3.615)

N/A = Nu se aplică, HR = risc ridicat, Poz = Pozitiv

Notă: Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei.

\* Tipuri HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68

\*\* În cazul populației NILM nu s-au testat toți subiecții cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther. Pentru analiza conform unității de testate, rezultatele pentru aceste paciente au fost atribuite aleatoriu uneia dintre cele trei unități de testare.

## Performanța testului în cadrul sistemului Panther

### Proiectarea studiului clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther a fost evaluată utilizând eșantioanele citologice de referință recoltate de la pacientele care au consimțit pe parcursul studiului clinic multicentric, prospectiv, din SUA, cunoscut ca studiul clinic CLEAR. Studiul CLEAR a fost efectuat pentru a determina performanța clinică a testului Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS, în detectarea neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad II sau a bolii cervicale mai grave ( $\geq$ CIN2). Pacientele s-au înscris fie în studiul ASC-US, fie în studiul NILM pe baza rezultatelor de referință pentru citologie în mediu lichid ThinPrep de la screening-ul de rutină ce viza cancerul de col uterin. Populația studiului ASC-US a inclus paciente cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US, iar populația studiului NILM a inclus paciente cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM.

Au fost examinate paciente din 18 centre clinice, în principal, clinici de obstetrică/ginecologie, care acopereau o amplă distribuție geografică și o populație diversă. În timpul studiului CLEAR, eșantioanele citologice de referință reziduale au fost testate cu testul Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS și un test ADN HPV aprobat de FDA. Eșantioanele citologice de referință reziduale care sunt eligibile din studiul CLEAR au fost testate cu testul Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther. Pentru studiul clinic al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, probele din eșantioanele citologice de referință reziduale au fost testate cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther.

Toate pacientele din studiul ASC-US au fost trimise pentru efectuarea unei colposcopii, indiferent de rezultatele testului HPV. S-a obținut o biopsie în cadrul unui chiuretaj endocervical (ECC) și biopsii cervicale prin ciupire (1 biopsie din fiecare din cele 4 cadrane). Dacă era vizibilă o leziune, s-a obținut o biopsie prin ciupire (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune), iar din cadranele fără leziuni vizibile au fost recoltate biopsii la joncțiunea scuamo-cilindrică (metoda aleatorie).

În cadrul studiului NILM, pacientele cu rezultate pozitive la testul Aptima HPV, în cadrul sistemului Tigris DTS și/sau la testul ADN HPV aprobat de FDA, precum și pacientele selectate aleatoriu cu rezultate negative la ambele teste au fost trimise pentru colposcopie la evaluarea inițială. A fost obținută o biopsie ECC de la fiecare pacientă căreia i s-a efectuat o colposcopie. Biopsiile prin ciupire au fost obținute exclusiv din leziuni vizibile (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune). Urmărirea pacientelor în cadrul studiului NILM care nu au  $\geq$ CIN2 este efectuată pe o perioadă de 3 ani cu vizite anuale citologice. Pacientele cu rezultate citologice ASC-US sau mai severe în timpul perioadei de urmărire vor fi trimise pentru colposcopie, utilizând aceeași procedură de biopsie efectuată în cadrul evaluării inițiale.

Starea bolii a fost determinată în baza unui panou de analiză histologică în consens, care s-a bazat pe acordul între cel puțin 2 experți patologi. Experților patologi nu li s-a prezentat starea HPV și citologică a pacientelor și nici diagnosticele de histologie ale celui alt. Investigatorilor, medicilor și pacientelor nu li s-au comunicat rezultatele testului HPV până după finalizarea colposcopiei, pentru a evita influențarea.

Pentru a valida domeniul de utilizare a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther ca un text reflex pentru un eșantion pozitiv în urma testului Aptima HPV, eșantioanele citologice de referință reziduale recoltate de la toate pacientele evaluabile în cadrul studiului ASC-US și al studiului NILM cu un rezultat pozitiv în urma testului Aptima HPV, au fost eligibile pentru testare cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther. S-a evaluat performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther pentru detecția de  $\geq$ CIN2 și neoplazia cervicală intraepitelială de gradul III sau o boală cervicală mai severă ( $\geq$ CIN3).

## Populația ASC-US ≥ 21 ani: Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

În total, au fost 404 de paciente evaluabile cu vârsta peste 21 de ani, cu rezultate citologice ASC-US și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther, ale căror eșantioane pentru citologie de referință au fost eligibile pentru testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther. Dintre acestea, 45 de paciente nu au avut un volum suficient de eșantioane pentru citologie de referință disponibil pentru testare în cadrul acestui studiu și șase au avut diagnostice de boală nedeterminată; după o analiză a valorilor lipsă, acestea nu au fost incluse în calculele performanței. Cele 353 de paciente evaluabile cu stare concluzivă de boală au avut rezultate valide în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, pe baza testării reflexiei dintr-un rezultat pozitiv în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther. Șaizeci și șapte (67) de paciente au avut ≥CIN2 și 30 au avut ≥CIN3.

Din cele 353 de paciente evaluabile cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther, 118 paciente au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 235 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11, așa cum s-a detectat în urma testului Aptima HPV (adică, HPV de tip 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68). Un surplus de 539 de paciente evaluabile cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Prevalența de ≥CIN2 și ≥CIN3 în cazul pacientelor evaluabile cu rezultate citologice ASC-US a fost de 9,1% și, respectiv, 3,8%. Pe baza testării cu sistemul Panther, rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 23.

**Tabel 23:** Populația ASC-US ≥ 21 ani: Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV în funcție de diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV*	Interpretare	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						
			Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Pozitiv	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	2	132	70	23	10	0	237
Total			6	182	104	37	29	1	359
Negativ	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Total			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = Neoplazie cervicală intraepitelială de grad 1, HR = Risc ridicat, Neg = Negativ, Poz = Pozitiv

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea finală sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*19 paciente au participat la vizita colposcopică, însă nu s-a putut stabili un diagnostic din următoarele motive: < 5 eșantioane de biopsie obținute, toate cu rezultate histologice Normale/CIN1 (n=15), fără biopsii recoltate (n=3) și lame de biopsie pierdute (n=1).

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

\*\*\*\*O pacientă avea adenocarcinom in situ (AIS).

Riscul absolut de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatul testului Aptima HPV este indicat în Tabel 24. Riscul de  $\geq$ CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 28,8% comparativ cu 14,0% în cazul pacientelor la care s-a observat unul sau mai multe tipuri din cele 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 2,6% în cazul femeilor la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscul absolut este indicat pe grupe de vârstă în Tabel 25.

**Tabel 24:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Risc absolut de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalență			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 25:** Populația ASC-US ≥ 21 ani: Risc absolut de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV pe grupe de vârstă

	Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
				Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
21 până la 29 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalență				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 până la 39 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalență				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalență				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Riscul relativ de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay este indicat în Tabel 26. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 11,1 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 22,8 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 2,1 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 4,0 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

**Tabel 26:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Risc relativ de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv vs HR HPV Negativ	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv vs alte HR HPV Pozitive	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalență	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Coeficienții de probabilitate ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicați în Tabel 27. Probabilitatea prezenței HPV de tipul 16, 18 și/sau 45 a fost de 4,1 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN2 și de 5,2 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN3.

**Tabel 27:** Populația ASC-US  $\geq$  21 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Alte HR HPV Pozitive	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV Negativ	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.



## Populația NILM ≥ 30 ani: Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

În total, au fost 512 de paciente evaluabile cu vârsta peste 30 de ani, cu rezultate citologice NILM și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther, ale căror eșantioane pentru citologie de referință au fost eligibile pentru testarea cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Dintre acestea, 21 de paciente (11 au fost supuse colposcopiei și 10 nu au fost supuse colposcopiei) nu au avut un volum de eșantioane pentru citologie de referință disponibile spre testare în cadrul acestui studiu; după o analiză cu valori lipsă, acestea nu au fost incluse în calculele performanței. Cele 491 de paciente evaluabile au avut rezultate valide în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Dintre acestea, 273 au fost supuse colposcopiei. Paisprezece (14) paciente au avut ≥CIN2 și 10 au avut ≥CIN3; 245 de paciente au avut o histologie normală/CIN1; 14 paciente au avut o stare a bolii nedeterminată.

Din cele 259 de paciente evaluabile cu stare concluzivă a bolii și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther, 65 au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 194 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11. Un surplus de 549 de paciente evaluabile cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM și o stare concluzivă a bolii, au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 28.

**Tabel 28:** Populația NILM ≥ 30 ani: Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV în funcție de diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV*	Interpretare	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						
			Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Pozitiv	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	11	175	12	3	4	0	205
Total			14	232	13	4	7	3	273
Negativ	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Total			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea inițială sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*45 de paciente au participat la vizita colposcopică, însă nu s-a putut stabili un diagnostic din următoarele motive: nu s-a putut ajunge la un consens din cauza eșantioanelor inadecvate (n=29), nu s-au recoltat biopsii din cauza factorilor de bază (n=13), nu s-au recoltat sau examinat biopsiile din cauza erorilor (n=3).

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

\*\*\*\*Trei paciente aveau adenocarcinom in situ (AIS).

Din cele 491 de paciente cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther și rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, 232 de paciente au avut o stare a bolii neverificate (inclusiv nedeterminată) (Tabel 29). Din cele 10.348 de paciente cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV din cadrul studiului CLEAR original, 9.799 au avut o stare a bolii neverificate. Deoarece studiul a fost proiectat astfel încât doar pacientelor selectate aleatoriu cu rezultate negative atât în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS și al testului ADN aprobat de FDA să li se dea trimeri către colposcopie, procentul de paciente cu stare de boală neverificată a fost ridicat în cadrul acestui grup (96,2%). Pentru a ajusta această deviație de verificare, s-a utilizat o metodă de imputație multiplă pentru a estima numărul de paciente afectate de boală care ar fi putut fi identificate dacă toate pacientele ar fi fost supuse colposcopiei. Sunt indicate atât estimările de performanță ajustate la deviația de verificare, cât și estimările de performanță neajustate pe baza eșantionului de 808 de paciente cu starea bolii verificate.

**Tabel 29:** Populația NILM ≥ 30 ani: Clasificarea pacienților NILM evaluabile conform rezultatelor în urma testului Aptima HPV, a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, a testului HPV ADN, starea bolii (≥CIN2 și ≥CIN3) și starea de verificare a bolii

Rezultatul testului Aptima HPV*	Rezultatul testului GT-AHPV*	Test HPV ADN	Total paciente	Stare a bolii verificată: ≥CIN2		Stare a bolii verificată: ≥CIN3		Stare a bolii neverificată
				Paciente afectate de boală (≥CIN2)	Paciente neafectate de boală (<CIN2)	Paciente afectate de boală (≥CIN3)	Paciente neafectate de boală (<CIN3)	Paciente cu stare necunoscută a bolii (% Necunoscut)
Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Pozitiv	Negativ	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Pozitiv	Niciun rezultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativ	Pozitiv	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negativ	Negativ	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negativ	Niciun rezultat**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Total			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negativ	N/A***	Pozitiv	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N/A***	Negativ	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	N/A***	Niciun rezultat**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Total			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, N/A = Nu se aplică

\*Toate probele au obținut rezultate finale (la testarea inițială sau după soluționarea rezultatelor invalide inițiale din fiecare procedură).

\*\*616 de paciente cu rezultate la testul Aptima HPV nu au obținut rezultate la testul HPV ADN, în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

\*\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Riscurile absolute ajustate de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și al rezultatului testului Aptima HPV sunt indicate în Tabel 30a. Riscul de  $\geq$ CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 10,8% comparativ cu 3,8% în cazul pacientelor la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 1,0% din pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscurile absolute neajustate de îmbolnăvire sunt indicate, în general, în Tabel 30b și pe grupe de vârstă în Tabel 31.

**Tabel 30a:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc absolut de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalență			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 30b:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc absolut de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalență			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 31:** Populația NILM ≥ 30 ani: Risc absolut de ≥CIN2 și ≥CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV pe grupe de vârstă (Estimări neajustate)

	Rezultatul testului Aptima HPV	Rezultatul testului GT-AHPV	Interpretare	≥CIN2	≥CIN3
				Risc absolut (95% CI)	Risc absolut (95% CI)
30 până la 39 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalență				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 ani	Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Doar HPV 16 Poz	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Doar HPV 18/45 Poz	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 & 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Alte HR HPV Poz	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Poz sau Neg	HR HPV Poz	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negativ	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalență				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ, N/A = Nu se aplică  
 \*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Riscul relativ de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay este indicat în Tabel 32 (ajustate la deviația de verificare) și Tabel 33 (neajustate). Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 12,7 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 18,4 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 2,9 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 3,8 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

**Tabel 32:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc relativ de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs Alte HR HPV Poz	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Alte HR HPV Poz vs HR HPV Neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Poz vs HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalență	1,1%	0,8%

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 33:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc relativ de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Interpretarea testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Risc relativ (95% CI)	Risc relativ (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs Alte HR HPV Poz	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Alte HR HPV Poz vs HR HPV Neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Poz vs HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalență	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat, Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

Coeficienții de probabilitate ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicați în Tabel 34 (ajustate la deviația de verificare) și Tabel 35 (neajustate). Probabilitatea prezenței HPV de tipul 16, 18 și/sau 45 a fost de 17,1 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN2 și de 21,9 ori mai mare la pacienta cu  $\geq$ CIN3.

**Tabel 34:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare)

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Alte HR HPV Pozitive	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV Negativ	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 35:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Coeficienți de probabilitate pentru  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate)

Interpretarea rezultatului testului Aptima*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Coeficient de probabilitate (95% CI)	Coeficient de probabilitate (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 Pozitiv	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Alte HR HPV Pozitive	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV Negativ	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

## Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath au fost recoltate de la paciente din Canada care au primit recomandare de urmărire din următoarele motive: unul sau mai multe teste Papanicolau anormale, o infecție HPV sau altele. Un alicot (0,5 ml) din fiecare eșantion a fost transferat în tubul de transfer al eșantionului Aptima, apoi a fost tratat utilizând soluția de transfer Aptima. Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat cu testul Aptima HPV (n=481). Eșantioanele pozitive au fost apoi testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatele testului Aptima HPV sunt indicate în Tabel 36. Rezultate similare sunt indicate pentru testul HPV PCR disponibil pe piață, care diferențiază HPV 16 și HPV 18, dar nu și HPV 45, de celelalte genotipuri cu risc ridicat. Riscul relativ de îmbolnăvire pentru genotipul pozitiv versus rezultatele negative este indicat în Tabel 37 pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR.

**Tabel 36:** Risc absolut de  $\geq$ CIN3 pentru rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR disponibil pe piață

Rezultat HR HPV	Rezultat genotip	Interpretare	Risc absolut Aptima $\geq$ CIN3 (95% CI)	Risc absolut HPV PCR $\geq$ CIN3 (95% CI)
Pozitiv	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz	HPV 16 și/sau HPV 18/45* Poz	12,5 (7,6-17,3)	14,4 (10,4-18,1)
	HPV 16 Poz și HPV 18/45* Neg	Doar HPV 16 Poz	16,4 (9,2-23,9)	16,8 (11,6-21,9)
	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Poz	Doar HPV 18/45* Poz	3,3 (0,1-13,2)	7,1 (1,0-18,8)
	HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz	HPV 16 și HPV 18/45* Poz	33,3 (1,8-83,7)	14,3 (0,7-49,9)
	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg	Alte HR HPV Poz	2,0 (1,0-3,1)	2,1 (1,1-3,3)
	Poz sau Neg	HR HPV Poz	10,2 (8,4-11,7)	8,5 (7,0-9,5)
Negativ**	HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Prevalență (%)			4,0%	5,0%

HR = risc ridicat; Poz = Pozitiv; Neg = Negativ

\*Testul HPV PCR diferențiază doar HPV 16 și HPV 18 de celelalte 12 genotipuri cu risc ridicat, inclusiv HPV 45.

\*\*Pacientele cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV au avut rezultate negative și în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în scopul analizei.

**Tabel 37:** Risc relativ de  $\geq$ CIN3 pentru rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR disponibil pe piață

Rezultatele testului Aptima		Rezultatele testului HR PCR	
Interpretarea testului	Risc relativ $\geq$ CIN3 (95% CI)	Interpretarea testului	Risc relativ $\geq$ CIN3 (95% CI)
HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs HR HPV negativ	13,1 (3,7-45,9)	HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs HR HPV negativ	12,6 (3,8-41,9)
HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs alte HR HPV pozitive	2,0 (0,7-5,4)	HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs alte HR HPV pozitive	3,9 (1,6-9,5)
Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	6,6 (1,6-27,1)	Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative	3,2 (0,8-12,8)
HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	10,7 (3,3-35,1)	HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ	7,4 (2,3-24,3)
Prevalență	4,0%	Prevalență	5,0%

## Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele de recoltare și transport al țesutului cervical

Performanța testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluată utilizând probele RTEC recoltate de la pacienți cu trimitere pentru o vizită de urmărire, din cauza unui rezultat anormal la testul Papanicolau. Eșantioanele au fost testate inițial cu testul Aptima HPV (n=651). Eșantioanele cu un rezultat pozitiv la testul Aptima HPV (n=414) au fost testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay atât în sistemul Tigris DTS, cât și în sistemul Panther.

Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în sistemul Panther a fost determinat pe baza rezultatului dat de sistemul Tigris DTS, ca și metodă de referință. S-au calculat acordurile de procent pozitiv și negativ și intervalele de încredere reușită 95% asociate. Rezultatele au fost indicate în Tabel 38.

**Tabel 38:** Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în sistemul Panther pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în cazul eșantioanelor RTEC

		Rezultatul dat de sistemul Tigris DTS				Total
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Rezultatul sistemului Panther	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	34	0	0	34
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	<b>Total</b>	195	35	8	176	414

Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

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

Acord negativ: 98,3% (173/176) (95% CI: 95,1, 99,4)

## Sensibilitatea analitică

Limita de detecție (LOD) la pragul clinic este concentrația care determină un rezultat pozitiv (peste pragul clinic) în 95% din cazuri. Valoarea LOD a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost estimată prin testarea subiectului sau a grupurilor de eșantioane clinice pentru citologie în mediu lichid ThinPrep cu rezultat negativ însoțite cu transcripțiile HPV *in vitro* sau celulele de cultură infectate cu HPV (SiHa, HeLa și MS751, ATCC, Manassas, Virginia) cu diverse concentrații. Pentru panourile cu transcripții *in vitro*, 60 de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele două loturi cu reactivi, pentru un număr total de 120 de replicare. În ceea ce privește panourile de linii celulare, 30 de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele două loturi cu reactivi pentru un număr total de 60 de replicare. Testarea s-a realizat timp de opt zile, cu cel puțin trei procesări pe zi și cinci replicare ale unui genotip dat testate la fiecare procesare. Limita de detecție de 95% (Tabel 39) a fost calculată în analiză de regresie probit a rezultatelor de pozitivitate pentru fiecare panou de diluție.



**Tabel 39:** Limita de detecție a pragului clinic al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay

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

\*copii per reacție pentru transcripții *in vitro* și celule per reacție pentru linii celulare

## Precizia testului

Precizia testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluată în cadrul a două studii utilizând același panou cu 24 de membri. Studiul 1 a fost efectuat în 3 unități de testare externe pentru a determina reproductibilitatea testului. Studiul 2 a fost efectuat intern pentru a determina precizia de laborator. Panoul a inclus 17 membri cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv, având concentrații la sau peste limita de detecție a testului (pozitivitate preconizată:  $\geq 95\%$ ), 3 membri cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv, având concentrații sub limita de detecție a testului (pozitivitate preconizată:  $> 0\%$  până la  $< 25\%$ ) și 4 membri cu HPV negativ. Membrii panoului cu HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv au fost pregătiți prin însămânțarea transcripțiilor *in vitro* sau în celulele de cultură infectate cu HPV (SiHa, HeLa și MS751; ATCC, Manassas, Virginia), în eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale comasate sau prin diluarea eșantioanelor clinice HPV 16, 18 și/sau 45 în eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale comasate. Membrii panoului cu HPV negativ au fost pregătiți cu Soluție PreservCyt sau eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep comasate.

În Studiul 1, 2 operatori de la fiecare dintre cele 3 unități de testare (1 instrument per unitate) au elaborat două fișe de lucru zilnice pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, timp de 3 zile. Testarea a fost efectuată utilizând 2 loturi cu reactivi. Fiecare fișă de lucru conținea câte 3 replicare de la fiecare dintre membrii panoului de reproductibilitate. O sută opt (108) tuburi de probă individuale au fost testate pentru fiecare membru al panoului (3 unități x 1 instrument x 2 operatori x 2 loturi x 3 zile x 3 replicare). În Studiul 2, testarea s-a efectuat intern, timp de 13 zile, cu un total de 162 de reacții testate pentru fiecare membru al panoului (1 unitate x 3 instrumente x 3 operatori x 3 loturi x 2 fișe de lucru x 3 replicare).

Membrii panoului sunt descriși în Tabel 40a și Tabel 40b, alături de un rezumat al acordului cu rezultatele preconizate pentru HPV 16 și, respectiv, HPV 18/45.

**Tabel 40a:** Studiul 1 și 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 16

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	Rezultat preconizat HPV 16	Acord procent (95% CI)	
		Studiu 1 (3 unități de testare)	Studiu 2 (1 unitate de testare)
HPV 16 IVT (240 copii)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copii)	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copii)	Negativ	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Probă clinică 1 HPV 16	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 18/45	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Celule SiHa (4 celule) & celule HeLa (0,7 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (0,4 celule) & celule HeLa (7 celule)	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Celule SiHa (0,4 celule)	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Celule HeLa (0,7 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule MS751 (0,2 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 copii)	Pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 copii)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copii)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 2 HPV 16	Pozitiv	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Probă clinică 3 HPV 16	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Probă clinică 2 HPV 18/45	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 3 HPV 18/45	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (0,001 celule)	Negativ	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Celule HeLa (0,001 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule MS751 (0,006 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 1-HPV	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 2-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyt 1 HPV-negativ	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyt 2 HPV-negativ	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Interval de încredere reușită

**Notă:** Este posibil ca acordul de procent să fi fost afectat de variațiile de însămânțare, diluție și/sau alicotare.

**Tabel 40b:** Studiul 1 și 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 18/45

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	Acord procent (95% CI)		
	Rezultat preconizat HPV 18/45	Studiu 1 (3 unități de testare)	Studiu 2 (1 unitate de testare)
HPV 16 IVT (240 copii)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copii)	Pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copii)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 16	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 1 HPV 18/45	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Celule SiHa (4 celule) & celule HeLa (0,7 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (0,4 celule) & celule HeLa (7 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule SiHa (0,4 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Celule HeLa (0,7 celule)	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Celule MS751 (0,2 celule)	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 copii)	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 copii)	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copii)	Pozitiv	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Probă clinică 2 HPV 16	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 3 HPV 16	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică 2 HPV 18/45	Pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Probă clinică 3 HPV 18/45	Pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Celule SiHa (0,001 celule)	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Celule HeLa (0,001 celule)	Negativ	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Celule MS751 (0,006 celule)	Negativ	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Probă clinică negativă 1-HPV	Negativ	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Probă clinică negativă 2-HPV	Negativ	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyt 1 HPV-negativ	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyt 2 HPV-negativ	Negativ	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Interval de încredere reușită

**Notă:** Este posibil ca acordul de procent să fi fost afectat de variațiile de însămânțare, diluție și/sau alicotare.

### **Reactivitate încrucișată**

Testarea cu organisme cu potențial reactiv încrucișat pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Pentru rezultate, consultați *Reactivitate încrucișată* (Tabel 20) din secțiunea Sistemul Tigris DTS.

### **Interferență**

Testarea cu substanțe cu potențial de interferență pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Pentru rezultate, consultați *Interferență* (Tabel 21) din secțiunea Sistemul Tigris DTS.

## Bibliografie

1. **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.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **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.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute.* 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res.* 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* 35:8429-8438.
19. **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.
20. **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.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



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

Asistență clienți: +1 800 442 9892  
customersupport@hologic.com

Asistență tehnică: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Pentru mai multe informații, accesați [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

Acest produs este destinat exclusiv utilizării în diagnosticarea *in vitro* la pacienți umani.

Hologic, Aptima, DTS, Panther, PreservCyt, ThinPrep și Tigris sunt mărci comerciale și/sau mărci comerciale înregistrate ale Hologic, Inc. și/sau ale sucursalelor sale în Statele Unite și/sau în alte țări.

RAININ este marcă comercială a Rainin Instruments, LLC.

SUREPATH și PREPSTAIN sunt mărci comerciale ale TriPath Imaging, Inc.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect aparțin proprietarilor respectivi.

Este posibil ca acest produs să fie acoperit de unul sau mai multe brevete S.U.A. identificate la adresa [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2007-2019 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.  
AW-11504-3101 Rev. 010

2019-06