

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

Bruksanvisning  
För *in vitro*-diagnostisk användning  
Endast för USA-export

<b>Allmän information</b> .....	<b>2</b>
Avsedd användning .....	2
Sammanfattning och förklaring av testet .....	2
Metodprinciper .....	3
Sammanfattning av säkerhet och prestanda .....	3
Varningar och försiktighetsåtgärder .....	4
Förvaring och hantering av reagens .....	6
Provtagning och provförvaring .....	6
<b>Panther System</b> .....	<b>8</b>
Medföljande reagens och material .....	8
Nödvändiga material som införskaffas separat .....	10
Analysmetod för Panther System .....	11
Metodanmärkningar .....	13
<b>Kvalitetskontrollprocedurer</b> .....	<b>14</b>
<b>Analystolkning</b> .....	<b>16</b>
<b>Begränsningar</b> .....	<b>17</b>
<b>Förväntade resultat för Panther System: Prevalens av högrisk-HPV-mRNA</b> .....	<b>18</b>
<b>Analysresultat för Panther System</b> .....	<b>19</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>48</b>
<b>Kontaktinformation och revisionshistorik</b> .....	<b>49</b>

## Allmän information

### Avsedd användning

Aptima™ HPV 16 18/45 genotypanalys är en *in vitro*-baserad nukleinsyreamplifieringsanalys för kvalitativ detektering av E6/E7 viralt messenger-RNA (mRNA) av humant papillomvirus (HPV) 16, 18 och 45 i cervikala provmaterial från kvinnor med positiva resultat från Aptima HPV-analys. Aptima HPV 16 18/45-genotypanalysen kan skilja HPV 16 från HPV 18 och/eller HPV 45, men skiljer inte mellan HPV 18 och HPV 45.

Aptima HPV 16 18/45-genotypanalys kan användas för att testa följande provmaterialtyper på Panther System: cervixprovmaterial som samlats in i ThinPrep™ Pap-testflaskor som innehåller PreservCyt™-lösning före eller efter behandling av bearbetning av celltest, cervixprovmaterial som samlats in med Aptima provtagnings- och transportkit för cervikalprovmaterial eller cervixprovmaterial som samlats in i SurePath-konserveringsmedelvätska.

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys är indicerat för rutinmässig screening av livmoderhalscancer. Kvinnor som testar positivt eller negativt för HPV-typ 16, 18 eller 45 ska triageras/uppföljas i enlighet med professionella medicinska riktlinjer, vårdgivarens bedömning av screening, sjukdomshistoria och andra riskfaktorer för att bedöma risken för dysplasi och cancer i livmoderhalsen.

### Sammanfattning och förklaring av testet

Cervikal cancer är en av de vanligaste cancerformerna bland kvinnor. HPV är den etiologiska agent som ansvarar för mer än 99 % av alla fall av cervixcancer.<sup>1,2,3</sup> HPV är ett vanligt sexuellt överförbart DNA-virus som består av mer än 100 genotyper.<sup>1</sup>

HPV-virusgenomet är ett dubbelsträngat cirkulärt DNA med en längd på cirka 7 900 baspar. Genomet har åtta överlappande öppna läsramar. Det finns sex tidiga (E) gener, två sena (L) gener och en oöversatt lång kontrollregion. L1- och L2-generna kodar för huvudsakliga och mindre kapsidproteiner. Tidiga gener reglerar HPV-virusreplikationen. E6- och E7-generna av högrisk-HPV-genotyper är kända onkogener. Proteiner uttryckta från E6/E7 polycistroniskt mRNA förändrar cellulära p53- och retinoblastomproteinfunktioner, vilket leder till störningar av cellcykelns kontrollpunkter och cellgenomets instabilitet.<sup>1,4</sup>

Fjorton HPV-genotyper anses vara patogena eller med hög risk för utveckling av cervixsjukdom.<sup>5</sup> Flera studier har kopplat genotyperna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68 till sjukdomsprogression.<sup>2,6,7</sup> Kvinnor med ihållande infektion med någon av dessa typer löper ökad risk att utveckla grav cervikal dysplasi eller cervixcarcinom.<sup>5,8</sup>

Studier har visat att olika typer av högrisk-HPV innebär olika risknivåer för utveckling av grav dysplasi eller cervixcarcinom. HPV-typerna 16, 18 och 45 kopplas till cirka 80 % av alla invasiva former av cervixcancer runt om i världen.<sup>7,10</sup> Dessa tre typer hittas i 75 % av samtliga fall av skivepitelcancer, där typ 16 utgör majoriteten (85 %) av dessa infektioner. Vid adenokarcinom ses HPV-typerna 16, 18 och 45 i 80–94 % av fallen, med typ 18 och 45 vid nästan hälften av dessa infektioner.<sup>7,10</sup> Närvaron av HPV typ 18 i tidigt stadium av cervixcancer har rapporterats vara associerad med en dålig prognos.<sup>11</sup> HPV-typerna 18 och 45 är underrapporterade vid lesioner före cancer, vilka kan orsakas av närvaro av ockulta lesioner i cervixkanalen som inte är tillgängliga för kolposkopisk undersökning.<sup>12</sup> Hos kvinnor infekterade med HPV typ 16 och/eller 18 är den kumulativa risken att utveckla cervixsjukdom tio gånger högre jämfört med risken för sjukdomsutveckling på grund av andra högrisktyper.<sup>13,14,15</sup>

## Metodprinciper

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys består av tre huvudmoment som genomförs i ett och samma provrör: målsekvensinfångning, målamplifiering genom transkriptionsmedierad amplifiering (TMA),<sup>16</sup> samt detektering av amplifieringsprodukterna (amplicon) genom hybridiserings-skyddsassay (HPA).<sup>17</sup> Analysen använder en intern kontroll (IC) för kontroll av infångning, amplifiering och detektering av nukleinsyra samt operatörs- eller instrumentfel.

Prover samlas i eller överförs till ett rör innehållande provtransportmedier (STM) som lyserar cellerna, frigör mRNA och skyddar från nedbrytning under förvaring. När Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys genomförs isoleras mRNA från provet genom infångningsoligomerer som är kopplade till magnetiska mikropartiklar. Infångningsoligomerer innehåller sekvenser som är komplementära till specifika områden av HPV-mRNA-målmolekylerna samt en sträng av deoxiadenosinrester. Under hybridiseringssteget binder sekvensspecifika områden av infångningsoligomererna till specifika områden av HPV-mRNA-målmolekylen. Infångningsoligomernas målkomplexet fångas sedan ut ur lösningen genom att reaktionens temperatur minskas till rumstemperatur. Den här temperaturminskningen möjliggör hybridisering mellan deoxiadenosinområdet på infångningsoligomern och polydeoxitymidinmolekyler som är kovalent fästa vid magnetpartiklarna. Mikropartiklarna, inklusive de infångade HPV-mRNA-målmolekylerna som är bundna till dem, dras till sidan av reaktionsröret med hjälp av magneter, och supernatanten aspireras. Partiklarna rengörs i syfte att avlägsna restprovmatrix som kan innehålla amplifieringshämmare.

Efter målsekvensinfångning amplifieras HPV-mRNA med hjälp av TMA, en transkriptionsbaserad nukleinsyre-amplifieringsmetod som använder två enzymer, omvänt MMLV-transkriptas och T7 RNA-polymeras. Omvänt transkriptas används för att generera en DNA-kopia av mRNA-målsekvensen innehållande en promotorsekvens för T7 RNA-polymeras. T7 RNA-polymeras producerar flera kopior av RNA-amplicon från DNA-mallen.

Detektering av amplicon uppnås med HPA med hjälp av enkelsträngade nukleinsyrasonder med kemiluminiscenta märkningar som är komplementära till ampliconet. De märkta nukleinsyrasonderna hybridiserar specifikt till ampliconet. Selektionsreagenset skiljer mellan hybridiserade och ohybridiserade sonder genom att inaktivera märkningen på de ohybridiserade sönerna. Under detekteringssteget mäts ljus som emitteras från de märkta RNA-DNA-hybriderna som foton signaler som kallas relativa ljusenheter (RLU) i en luminometer. Slutliga analysresultat tolkas baserat på analytens signal-till-cutoff (S/CO).

IC tillsätts till varje reaktion via reagensen för målsekvensinfångning. IC övervakar målsekvensinfångnings-, amplifierings- och detekteringsstegen i analysen. Dual Kinetic Assay (DKA) är metoden som används för att differentiera HPV-signalerna och IC-signalen.<sup>18</sup> IC- och HPV 16-amplicon detekteras av sonder med snabb ljusemissionskinetik (blinksignal). IC-signalen i varje reaktion särskiljs från HPV 16-signalen genom storleken på ljusemissionen. Ampliconer specifika för HPV 18 och 45 detekteras med hjälp av sonder med långsammare ljusemissionskinetik (glödsignal).

## Sammanfattning av säkerhet och prestanda

SSP (Sammanfattning av säkerhet och prestanda) finns i den europeiska databasen för medicintekniska produkter (Eudamed), där den är kopplad till produktidentifierare (grundläggande UDI-DI). För att hitta SSP för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, se Grundläggande unik produktidentifierare (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

## Varningar och försiktighetsåtgärder

- A. För *in vitro*-diagnostisk användning.
- B. För professionellt bruk.
- C. Se *Användarhandledningen för Panther/Panther Fusion System* för ytterligare specifika varningar och försiktighetsåtgärder relaterade till instrumenteringen.

## Laboratorierelaterad information

- D. Använd endast medföljande eller föreskriven laboratorieutrustning för engångsbruk.
- E. Iaktta sedvanliga säkerhetsrutiner för arbete i laboratorium. Du får inte äta, dricka eller röka inom anvisade arbetsytor. Använd puderfria engångshandskar, skyddsglasögon och laboratorierockar vid hantering av provmaterial och reagenskit. Tvätta händerna noga efter hantering av prover och reagenskit.
- F. **Varning: Irriterande medel och korrosionsmedel:** Undvik kontakt med hud, ögon och slemhinnor med Auto Detect 2. Om dessa vätskor kommer i kontakt med huden eller ögonen ska de påverkade områdena tvättas med vatten. Om du spiller ut dessa vätskor, späder du spillet med vatten innan du torkar torrt.
- G. Arbetsytor, pipetter och annan utrustning måste regelbundet dekontamineras med 2,5 till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Mer information finns i *Analysmetod för Panther System*.

## Provrelaterad information


- H. Upprätthåll korrekta temperaturförhållanden vid transport och lagring av provmaterial för att säkerställa provmaterialets kvalitet. Provmaterialets hållbarhet har inte utvärderats under andra frakt- och lagringsförhållanden än de som rekommenderas.
- I. Utgångsdatum som anges på provtagnings-/överföringssatser och rör syftar till överföringsplatsen och inte testanläggningen. Prover som har tagits eller överförts innan dessa utgångsdatum är giltiga för analys förutsatt att de har transporterats och förvarats i enlighet med bipacksedelns anvisningar, även om utgångsdatum på överföringsrören har passerat.
- J. Provmaterialet kan vara smittförande. Vidta allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder när du genomför den här analysen. Korrekta hanterings- och kasseringsmetoder bör upprättas av ansvariga på laboratoriet. Endast personal med adekvat utbildning i hantering av smittförande ämnen får lov att utföra denna procedur.
- K. Undvik korskontamination vid provhantering. Se till att olika provbehållare inte kommer i kontakt med varandra och kassera använda material utan att flytta dem över öppna behållare. Byt handskar om de kommer i kontakt med prover.
- L. Vätska kan under vissa förhållanden rinna ut från rörlocken vid penetration. Mer information finns i *Analysmetod för Panther System*.
- M. Prover med ThinPrep-vätskecytologi och Aptima provtagnings- och transportsats för cervixprover (CSCT) ska förkastas om ett provtagningsinstrument har lämnats kvar i provröret.
- N. Prover med SurePath-vätskecytologi ska förkastas om det inte finns någon uppsamlingsanordning i ampullen.

## Analysrelaterad information

- O. Reagens ska förvaras i specificerade temperaturer. Analyserna kan påverkas om du använder reagens som har förvarats på ett olämpligt sätt.
- P. Undvik mikrobiell kontamination och ribonukleaskontamination av reagenser.

- Q. Använd inte satsen efter utgångsdatumet.
- R. Analysreagens eller kalibratorer från satser med olika batchnummer får inte växlas, blandas eller kombineras.
- S. Aptima Assay-vätskor och Auto Detect-reagens är inte en del av huvudsatsen. Vilken batch som helst kan användas.
- T. Grundlig blandning av assayreagens är nödvändig för att uppnå korrekta analysresultat.
- U. Filterspetsar måste användas.
- V. Vissa reagens i den här satsen är märkta med risk- och säkerhetssymboler.

**Obs!** Farokommunikation återspeglar klassificeringar i EU-säkerhetsdatablad (SDS). För information om farokommunikation specifik för ditt område, se områdets specifika SDS i Safety Data Sheet Library (bibliotek med säkerhetsdatablad) på [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Mer information om symbolerna finns i symbolförklaringen på [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Faroangivelse för EU</b>	
	<p><b>Selektionsreagens</b> BORSYRA 1–5 %</p> <p><b>VARNING</b> H315 – Irriterar huden</p>
—	<p><b>Reagens för målsekvensinfångning</b> HEPES 5–10 % EDTA 1–5 % LITIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer P273 – Undvik utsläpp till miljön P280 – Använd ögon-/ansiktsskydd</p>
—	<p><b>Amplifieringsreagens</b> HEPES 25–30 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer P273 – Undvik utsläpp till miljön P280 – Använd ögon-/ansiktsskydd</p>
—	<p><b>Enzymreagens</b> HEPES 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer P273 – Undvik utsläpp till miljön P280 – Använd ögon-/ansiktsskydd</p>
—	<p><b>Sondreagens</b> LAURYSULFAT, LITIUMSALT 35–40 % BÄRNSTENSSYRA 10–15 % LITIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 10–15 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer P273 – Undvik utsläpp till miljön P280 – Använd ögon-/ansiktsskydd</p>

## Förvaring och hantering av reagens

Använd inte reagenser efter det utgångsdatum som finns angivet på ampullerna. Se nedan för ytterligare förvaringsinstruktioner.

A. Följande reagenser förvaras i 2 °C till 8 °C (i kyl) efter mottagandet:

HPV 16 18/45 amplifieringsreagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 sondreagens

HPV 16 18/45 reagens för intern kontroll

HPV 16 18/45 positivkalibrator och HPV 16 18/45 negativ kalibrator

B. Följande reagenser förvaras i 15 °C till 30 °C (rumstemperatur):

HPV 16 18/45 amplifieringsrekonstitutionslösning

HPV 16 18/45 enzymrekonstitutionslösning

HPV 16 18/45 sondrekonstitutionslösning

HPV 16 18/45 reagens för målsekvensinfångning

HPV 16 18/45 selektionsreagens

C. Efter rekonstitution är följande reagens stabila i 30 dagar vid förvaring i 2 °C till 8 °C:

HPV 16 18/45 amplifieringsreagens

HPV 16 18/45 enzymreagens

HPV 16 18/45 sondreagens

D. Arbetsmålsekvensinfångningsreagens (wTCR) är stabilt i 30 dagar när det förvaras i 15 °C till 30 °C. Får ej förvaras i kylskåp.

E. Kassera eventuella oanvända rekonstituerade reagens och wTCR efter 30 dagar eller efter huvudbatchens utgångsdatum, beroende på vilket som inträffar först.

F. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysreagenser är stabila i sammanlagt 72 timmar när de förvaras laddade i Panther System.

G. Sondreagenset och det rekonstituerade sondreagenset är fotosensitiva. Förvara reagensen skyddade från ljus.

H. **Reagens får inte frysas.**

## Provtagning och provförvaring

A. Insamling och behandling av prover

### *ThinPrep-vätskecytologiprover*

1. Samla cervikala prover i ThinPrep Pap Test-ampullerna som innehåller PreservCyt-lösning med kvasttyp eller cytoborste-/spateluppsamlingsanordningar enligt tillverkarens instruktioner.
2. Före eller efter behandling med ThinPrep 5000-processorn, ThinPrep 5000-processorn med Autoloader eller ThinPrep Genesis-processorn, överför 1 mL ThinPrep-vätskecytologiprov i ett Aptima-provöverföringsrör enligt bipacksedeln till Aptima-provöverföringssats.

*SurePath-vätskecytologiprover*

1. Samla in ett SurePath-vätskecytologiprov enligt SurePath Pap Test och/eller PrepStain-systemets bruksanvisning.
2. Överför SurePath-vätskecytologiprover till ett Aptima-provöverföringsrör enligt instruktionerna i bipacksedeln för Aptima-provöverföringsatts.

*Aptima cervixprover och transportsattsprover*

Samla in provet enligt bruksanvisningen för CSCT-satsen.

## B. Transport och förvaring före analys

*ThinPrep-vätskecytologiprover*

1. Transportera ThinPrep-vätskecytologiprover i 2 °C till 30 °C.
2. Prover ska överföras till ett Aptima-provöverföringsrör inom 105 dagar efter provtagning.
3. Före överföring ska ThinPrep-vätskecytologiprover förvaras i 2 °C till 30 °C och högst 30 dagar i temperaturer över 8 °C.
4. ThinPrep-vätskecytologiprover som överförts till ett Aptima-provöverföringsrör kan förvaras i 2 °C till 30 °C i upp till 60 dagar.
5. Om längre förvaring behövs kan ThinPrep-vätskecytologiprovet eller ThinPrep-vätskecytologiprovet utspätt i provöverföringsröret förvaras i -20 °C till -70 °C i upp till 24 månader.

*SurePath-vätskecytologiprover*

1. Transportera SurePath-vätskecytologiprover i 2 °C till 25 °C.
2. Prover ska överföras till ett Aptima-provöverföringsrör inom 7 dagar efter provtagning.
3. Före överföring ska SurePath-vätskecytologiprover förvaras i 2 °C till 25 °C.
4. SurePath-vätskecytologiprover som överförts till ett Aptima-provöverföringsrör kan förvaras i 2 °C till 25 °C i upp till 7 dagar.
5. Överförda SurePath-prover måste behandlas med Aptima-överföringslösning före testning med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys. Behandlade prover kan förvaras vid 2–8 °C i upp till 17 dagar före analys med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys. Ytterligare detaljer finns i relevant bipacksedel till Aptima Specimen Transfer Kit.

*Aptima cervixprover och transportsattsprover*

1. Transportera och förvara prover i 2 °C till 30 °C i upp till 60 dagar.
2. Om längre förvaring behövs kan transportsattsprover förvaras i -20 °C till -70 °C i upp till 24 månader.

## C. Provförvaring efter analys

1. Prover som har analyserats måste förvaras upprätt i ett ställ.
2. Provrören bör täckas med en ny och ren plast- eller foliebarriär eller ett folieskydd.
3. Om analyserade prover behöver frysas eller fraktas avlägsnar du det penetrerbara locket och sätter nya, ogenomträngliga lock på provrören. Om proverna behöver fraktas för analys till en annan anläggning måste angivna temperaturer upprätthållas. Innan locken tas av från tidigare analyserade prover med nya lock måste provrör centrifugeras i 5 minuter vid 420 relativ centrifugalkraft (RFC) så att all vätska samlas på botten av röret.

**Obs!** Prover måste skickas i enlighet med gällande lokala, nationella och internationella transportföreskrifter.

## Panther System

## Medföljande reagens och material

**Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys**, 100 tester, (3 boxar) Art.nr 303236

Kalibratorer kan köpas separat. Se enskilt boxartikelnummer nedan.

**Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys kylbox**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
A	<b>HPV 16 18/45 amplifieringsreagens</b> <i>Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	<b>HPV 16 18/45 enzymreagens</b> <i>Reverse transcriptase och RNA-polymeras som torkats i HEPES-buffrad lösning innehållande &lt; 10 % bulkmedelsreagens.</i>	1 ampull
P	<b>HPV 16 18/45 sondreagens</b> <i>Icke smittförande kemiluminescenta DNA-sonder (&lt; 500 ng/ampull) torkade i succinatbuffrad lösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
IC	<b>HPV 16 18/45 reagens för intern kontroll</b> <i>Icke smittförande RNA-transkript i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull

**Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys rumstempererad box**  
(förvaras i 15 till 30 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
AR	<b>HPV 16 18/45 amplifieringsrekonstitutionslösning</b> <i>Vattenlösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 ampull
ER	<b>HPV 16 18/45 enzymrekonstitutionslösning</b> <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 ampull
PR	<b>HPV 16 18/45 sondrekonstitutionslösning</b> <i>Buffrad succinatlösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
S	<b>HPV 16 18/45 selektionsreagens</b> <i>600 mM buffrad boratlösning med ytaktivt ämne.</i>	1 ampull
TCR	<b>HPV 16 18/45 reagens för målsekvensinfångning</b> <i>Buffrad lösning innehållande fastfas- och infångningsoligomerer (&lt; 0,5 mg/mL).</i>	1 ampull
	<b>Rekonstitutionskragar</b>	3
	<b>Streckkodsblad för huvudbatch</b>	1 blad



**Aptima HPV 16 18/45 kalibratorbox för genotypanalys (Art.nr 303235)**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

<b>Symbol</b>	<b>Komponent</b>	<b>Antal</b>
<b>PCAL1</b>	<b>HPV 16 18/45 positivkalibrator 1</b> <i>Icke smittförande HPV 18 in vitro-transkript med 750 kopior per mL i en buffrad lösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	5 ampuller
<b>PCAL2</b>	<b>HPV 16 18/45 positivkalibrator 2</b> <i>Icke smittförande HPV 16 in vitro-transkript med 1 000 kopior per mL i en buffrad lösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	5 ampuller
<b>NCAL</b>	<b>HPV 16 18/45 negativ kalibrator</b> <i>Buffrad lösning innehållande &lt; 5 % rengöringsmedel.</i>	5 ampuller

**Nödvändiga material som införskaffas separat**

**Obs!** Material som finns tillgängliga hos Hologic anges med respektive artikelnummer om inget annat anges.

	<b>Art.nr</b>
Panther System	303095
Körningssats för Panther	303096
<i>Aptima analysvätskesats</i> <i>(Aptima tvättlösning, Aptima buffert för inaktiveringsvätska samt Aptima oljereagens)</i>	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Multirörsenheter (MTU-enheter)</i>	104772-02
<i>Panther Waste Bag Kit</i>	902731
<i>Panther Waste Bin Cover</i>	504405
Spetsar, 1000 µL filtrerade, ledande, vätskeavkännande och för engångsbruk. <i>Alla produkter är inte tillgängliga i alla regioner. Kontakta din representant för regionsspecifik information</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Aptima-provöverföringssats – utskrivbar	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit	302657
Aptima penetrerbara lock	105668
Ogenomträngliga utbyteslock	103036A
Extralock till 100 analysatser:	
<i>Rekonstitutionslösningar för amplifieringsreagens och sondreagens</i>	CL0041
<i>Rekonstitutionslösning för enzymreagens</i>	CL0041
<i>TCR- och selektionsreagens</i>	501604
Blekmedel, 5 % till 8,25 % (0,7 M till 1,16 M) natriumhypokloritlösning	—
Pudrfria engångshandskar	—
Skyddspapper för laboratoriebänk med plastad baksida	—
Luddfria dukar	—
Pipett	—
Aptima-överföringslösningssats (endast för SurePath-prover)	303658
<b>Valfritt material</b>	
	<b><u>Art.nr</u></b>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

## Analysmetod för Panther System

**Obs!** Se Användarhandledning för Panther/Panther Fusion System för ytterligare information om förfaranden.

### A. Beredning av arbetsytan

Rengör arbetsytan där reagens och prover ska beredas. Torka av arbetsytorna med 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst 1 minut på arbetsytorna och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck bänkytan där reagens och prover ska beredas med rena och absorberande skyddspapper för laboratoriebänk med plastad baksida.

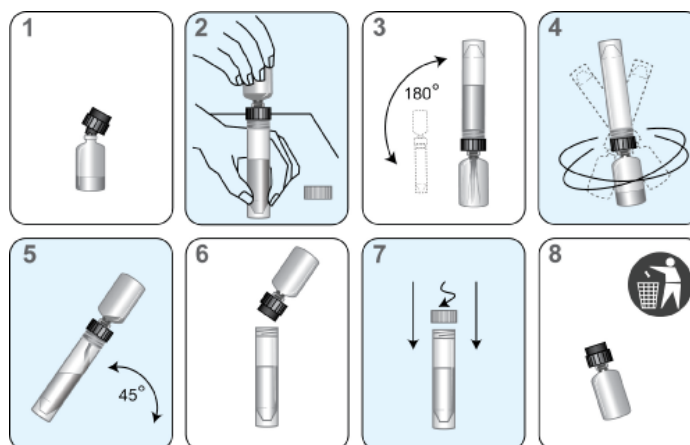
### B. Reagensberedning av en ny sats

**Obs!** Innan du börjar arbeta med Panther System ska reagensen rekonstitueras.

1. För att rekonstituera reagensen för amplifierings-, enzym- och sondreagens kombinerar du flaskorna med det frystorkade reagenset med lämplig rekonstitutionslösning. Om rekonstitutionslösningarna förvaras i kylskåp ska de uppnå rumstemperatur före användning.
  - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med respektive frystorkat reagens. Se till att rekonstitutionslösningen och reagenset har matchande etikettfärger innan du fäster rekonstitutionskragen.
  - b. Kontrollera batchnumret på huvudbatchens streckodsblad så att korrekta reagens paras ihop.
  - c. Öppna ampullen med frystorkad reagens och för bestämt i den skårade änden av rekonstitutionskragen i ampullens öppning (Figur 1, steg 1).
  - d. Öppna motsvarande flaska med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
  - e. För bestämt in den andra änden av kragen i flaskan samtidigt som du håller i flaskan med rekonstitutionslösning på bänken (Figur 1, steg 2).
  - f. Vänd försiktigt de hopmonterade flaskorna upp och ned. Låt lösningen rinna ned i glasampullen från flaskan (Figur 1, steg 3).
  - g. Blanda lösningen genom att snurra flaskan försiktigt och noga. Undvik skumbildning när du snurrar flaskan (Figur 1, steg 4).
  - h. Vänta tills det frystorkade reagenset löses upp i lösningen och invertera sedan de hopmonterade flaskorna igen så att de lutar i 45 ° vinkel för att minimera skumningen (Figur 1, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
  - i. Avlägsna rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 1, steg 6).
  - j. Sätt tillbaka locket på plastflaskan. Notera operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (Figur 1, steg 7).
  - k. Kassera rekonstitutionskragen och ampullen (Figur 1, steg 8).

**Varning:** Undvik skumbildning när du rekonstituerar reagens. Skummet försämrar nivåavkänningsfunktionen i Panther System.

**Obs!** Blanda amplifierings-, enzym-, sond- och selektionsreagenser noggrant genom att försiktigt vända dem upp och ned innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.



**Figur 1. Rekonstitutionsprocess för Panther System**

2. Förbered arbetsmålexkvensinfångningsreagensen (wTCR):
  - a. Para ihop lämpliga TCR- och IC-flaskor.
  - b. Kontrollera reagensbatchnumret på huvudbatchens streckodsblad för att säkerställa att korrekta reagens i satsen paras ihop.
  - c. Öppna TCR-flaskan och placera locket på en ren och täckt arbetsyta.
  - d. Öppna flaskan med intern kontroll och håll hela innehållet i TCR-flaskan. Det är normalt att en mindre mängd vätska blir kvar i IC-flaskan.
  - e. Sätt på TCR-flaskans lock och rör om lösningen försiktigt så att innehållet blandas. Undvik skumbildning under det här steget.
  - f. Notera operatörens initialer och dagens datum på etiketten.
  - g. Kassera IC-flaskan och lock.
  - h. Utfällning kan bildas i wTCR vilket kan ge ogiltiga resultat på grund av volymverifieringsfel. Utfällningen kan lösas genom att man värmer wTCR i 42 °C till 60 °C i upp till 90 minuter. Låt wTCR anpassa sig till rumstemperaturen före användning. Använd inte om utfällningarna finns kvar.
3. Förbered selektionsreagenset
  - a. Kontrollera reagensbatchnumret på huvudsatsens streckodsblad för att säkerställa att det tillhör satsen.
  - b. Om selektionsreagenset innehåller utfällning, värmer selektionsreagenset i 60 °C ± 1 °C i upp till 45 minuter för att underlätta upplösningen av utfällningen. Blanda flaskan försiktigt var 5:e till 10:e minut. Låt selektionsreagenset anpassa sig till rumstemperaturen före användning. Använd inte om utfällningarna eller grumlighet finns kvar.

**Obs!** Blanda noggrant alla reagens genom försiktigt vända dem upp och ned innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.

- C. Reagensberedning av tidigare rekonstituerade reagens
  1. Tidigare rekonstituerade amplifierings-, enzym- och sondreagenser måste nå rumstemperatur (15 °C till 30 °C) innan analysen påbörjas.
  2. Om rekonstituerat sondreagens innehåller utfällningar som inte upplöses vid rumstemperatur värmer du upp flaskan till en temperatur som inte överstiger 60 °C i 1–2 minuter. Använd inte om utfällningarna eller grumlighet syns.
  3. Om wTCR innehåller utfällningar, värmer wTCR vid 42 °C till 60 °C i upp till 90 minuter. Låt wTCR anpassa sig till rumstemperaturen före användning. Använd inte om utfällningarna finns kvar.

4. Om selektionsreagenset innehåller utfällning, varm selektionsreagenset i 60 °C ± 1 °C i upp till 45 minuter för att underlätta upplösningen av utfällningen. Blanda flaskan försiktigt var 5:e till 10:e minut. Låt selektionsreagenset anpassa sig till rumstemperaturen före användning. Använd inte om utfällningarna eller grumlighet finns kvar.
5. Blanda noggrant varje reagens genom att invertera dem försiktigt innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.
6. Toppfyll inte reagensflaskor. Panther System känner av och avvisar flaskor som är toppfyllda.

#### D. Provhantering

1. Låt proverna (kalibratorer, prover och eventuella externa kvalitetskontrollprover tillhandahållna av användare) nå rumstemperatur före behandling.
2. **Blanda inte prover i vortexblandare.**
3. Inspektera provrören innan de laddas i stället. Om ett provrör innehåller bubblor eller har en lägre volym än vad som vanligtvis observeras, centrifugera röret i 5 minuter vid 420 RCF för att säkerställa att det inte finns någon vätska i locket.

**Obs!** Om steg 3 inte följs finns det risk för vätskeutströmning från provrörslocket.

#### E. Systemförberedelse

Konfigurera systemet enligt anvisningarna i *användarhandledningen för Panther/Panther Fusion System* och avsnittet *Metodanmärkningar* nedan. Se till att använda reagensställ och TCR-adaptrar av lämplig storlek.

## Metodanmärkningar

#### A. Kalibratorer

1. För att fungera tillsammans med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysprogramvaran på Panther System krävs två replikat av den negativa kalibratoren och vardera positiva kalibrators. En ampull av varje kalibrator kan laddas i valfritt ställäge i en provfacksbana på Panther System. Provpipettering inleds när ett av följande två villkor är uppfyllt:
  - a. Positiva och negativa kalibratorer behandlas för närvarande på Panther System.
  - b. Panther System registrerar giltiga resultat för kalibratorerna.
2. När kalibratorslangarna har pipetterats och behandlas för en specifik reagenssats kan proverna köras med motsvarande assayreagenssats i upp till 24 timmar, såvida inte:
  - a. Kalibratorer är ogiltiga.
  - b. Den tillhörande assayreagenssatsen avlägsnas från Panther System.
  - c. Tillhörande assayreagenssats har passerat stabilitetsgränserna.
3. Försök att pipettera mer än två replikat från en kalibratorslang kan leda till fel beroende på otillräcklig volym.

#### B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 °C till 30 °C.

#### C. Handskpunder

Precis som i alla reagenssystem kan stora mängder puder på vissa handskar orsaka kontamination i öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

## Kvalitetskontrollprocedurer

### A. Validitetskriterier för körning

Programvaran fastställer automatiskt körningsvaliditet. Programvaran ogiltigförklarar en körning om något av följande förhållanden uppstår:

- Fler än ett ogiltigt negativt kalibratorrepliket.
- Fler än ett ogiltigt positivkalibrator 1-repliket.
- Fler än ett ogiltigt positivkalibrator 2-repliket.
- Mer än 1 av 6 ogiltiga kalibratorrepliket i kombination.

Körningar kan ogiltigförklaras av en operatör om tekniska, operativa eller instrumentrelaterade problem observeras och dokumenteras när analysen genomförs.

En ogiltig körning måste upprepas. Avbrutna körningar måste upprepas.

### B. Acceptanskriterier för kalibrator

Tabellen nedan definierar RLU-kriterierna för replikat av negativa och positiva kalibratorer.

	<b>Panther System</b>
<b>Negativ kalibrator</b>	
18/45 RLU	$\geq 0$ och $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ och $\leq 300\ 000$ RLU
<b>Positivkalibrator 1</b>	
18/45 RLU	$\geq 800\ 000$ och $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
<b>Positivkalibrator 2</b>	
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ och $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

### C. IC Cutoff

IC-cutoff bestäms från IC/16-analysignalen från de giltiga negativa kalibratorreplikaten.

$$\text{IC-cutoff} = 0,5 \times [\text{dvs. IC/16 RLU av de giltiga negativa kalibratorreplikaten}]$$

### D. Analyt 16-cutoff

Analytens cutoff för HPV 16 fastställs från IC/16 genom RLU-signalen från giltiga negativa kalibratorrepliket och giltiga positiva kalibrator 2-repliket.

$$\text{Analyt 16-cutoff} = 2 \times [\text{dvs. IC/16 RLU av de giltiga negativa kalibratorreplikaten}] + 0,1 \times [\text{dvs. IC/16 RLU av de giltiga positivkalibrator 2-replikaten}]$$

### E. Analyt 18/45-cutoff

Analytens cutoff för HPV 18/45 fastställs från 18/45 genom RLU-signalen från giltiga negativa kalibratorrepliket och giltiga positivkalibrator 1-repliket.

$$\text{Analyt 18/45-cutoff} = 1 \times [\text{dvs. 18/45 RLU av de giltiga negativa kalibratorreplikaten}] + 0,18 \times [\text{dvs. 18/45 RLU av de giltiga positivkalibrator 1-replikaten}]$$

## F. Analyt 16 signal-till-cutoff (S/CO)

Analytens S/CO för HPV 16 bestäms från IC/16 RLU-signalen från analysprovet och analyt 16-cutoff för körningen.

$$\text{Analyt 16 S/CO} = \frac{\text{analysprov IC/16 RLU}}{\text{analyt 16-cutoff}}$$

## G. Analyt 18/45 signal-till-cutoff (S/CO)

Analytens S/CO för HPV 18/45 bestäms från 18/45 RLU-signalen från analysprovet och analyt 18/45-cutoff för körningen.

$$\text{Analyt 18/45 S/CO} = \frac{\text{analysprov 18/45 RLU}}{\text{analyt 18/45-cutoff}}$$

## Analystolkning

Analysresultaten fastställs automatiskt av analysprogramvaran. Ett analysresultat kan vara negativt för både HPV 16 och HPV 18/45, negativt för HPV 16 och positivt för HPV 18/45, positivt för HPV 16 och negativt för HPV 18/45, positivt för både HPV 16 och HPV 18/45, eller ogiltigt enligt bestämningen av IC RLU och S/CO-förhållanden enligt beskrivningen i tabellen nedan. Ett analysresultat kan också vara ogiltigt på grund av att andra parametrar (t.ex. onormal kurvform) ligger utanför de normala förväntade intervallen. Ogiltiga analysresultat måste analyseras på nytt.

CSCT-satsprover kan spädas för att övervinna potentiella hämmande substanser. Späd 1 del av det ogiltiga provet i 8 delar provtransportmedium (lösningen i CSCT-satsröret); t.ex. 560 µL prov i ett nytt CSCT-satsrör som innehåller 4,5 mL provtransportmedia. Invertera försiktigt det utspädda provet för att blanda. Undvik att skapa skum. Testa det utspädda provet enligt standardanalysproceduren.

**Obs!** Späd inte ett ogiltigt utspätt prov. Om ett utspätt prov ger ett ogiltigt resultat, ska ett nytt prov tas från patienten.

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat	Kriterier
<b>Negativt – 16</b> <b>Negativt – 18/45</b>	<i>IC/HPV 16 RLU <math>\geq</math> IC-cutoff och HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 och HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00</i>
<b>Negativt – 16</b> <b>Positivt – 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 och HPV 18/45 S/CO <math>\geq</math> 1,00 och HPV 18/45 RLU <math>\leq</math> 3 000 000</i>
<b>Positivt – 16</b> <b>Negativt – 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO <math>\geq</math> 1,00 och IC/HPV 16 RLU <math>\leq</math> 4 000 000 och HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00</i>
<b>Positivt – 16</b> <b>Positivt – 18/45</b>	<i>HPV 16 S/CO <math>\geq</math> 1,00 och IC/HPV 16 RLU <math>\leq</math> 4 000 000 och HPV 18/45 S/CO <math>\geq</math> 1,00 och HPV 18/45 RLU <math>\leq</math> 3 000 000</i>
<b>Ogiltig</b>	<i>HPV 16 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 och HPV 18/45 S/CO <math>&lt;</math> 1,00 och IC/HPV 16 RLU <math>&lt;</math> IC-cutoff eller IC/HPV 16 RLU <math>&gt;</math> 4 000 000 eller HPV 18/45 RLU <math>&gt;</math> 3 000 000</i>



## Begränsningar

- A. Andra provtyper än de som identifierats i den avsedda användningen har inte utvärderats.
- B. Prestandan för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen har inte utvärderats för HPV-vaccinerade individer.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen har inte utvärderats i fall av misstänkta sexuella övergrepp.
- D. Prevalensen av HPV-infektion i en population kan påverka prestandan. Positiva prediktiva värden minskar när man testar populationer med låg prevalens eller individer utan risk för infektion.
- E. ThinPrep-vätskecytologiprover som innehåller mindre än 1 mL efter beredning av ThinPrep Pap Test-objektglas anses vara otillräckliga för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen.
- F. Analysresultat kan påverkas av felaktig provtagning, förvaring eller provbehandling.
- G. Den interna kontrollen övervakar målsekvensinfångnings-, amplifierings- och detekteringsstegen i analysen. Den är inte avsedd att kontrollera om cervikal provtagning är tillräcklig.
- H. Ett negativt Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat utesluter inte möjligheten för cytologiska avvikelser eller framtida eller underliggande CIN2, CIN3 eller cancer.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen ger kvalitativa resultat. Därför kan en korrelation inte dras mellan storleken på en positiv analysignal och uttrycksnivån för mRNA i ett prov.
- J. Detektering av högrisk-HPV-mRNA (typ 16, 18 och 45) är beroende av antalet kopior som finns i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, patientfaktorer, infektionsstadium och närvaron av störande substanser.
- K. Infektion med HPV är inte en indikator på cytologisk HSIL eller underliggande höggradigt CIN, och det innebär inte heller att CIN2, CIN3 eller cancer kommer att utvecklas. De flesta kvinnor som är infekterade med en eller flera högrisk-HPV-typer utvecklar inte CIN2, CIN3 eller cancer.
- L. Följande kan störa analysens prestanda när det finns i koncentrationer som är högre än de specificerade: glidmedel (innehåller polyquaternium 15) vid 1 % vikt/volym, antisvampkräm (innehållande tiokonazol) vid 0,03 % vikt/volym, mukus vid 0,3 % vikt/volym, intravaginala hormoner (innehållande progesteron) vid 1 % vikt/volym, *Trichomonas vaginalis* vid  $3 \times 10^4$  celler/mL.
- M. Höga koncentrationer av HPV 45 kan minska förmågan hos genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 att detektera närvaron av HPV 16 vid låga nivåer.
- N. Effekterna av andra potentiella variabler som flytningar från slidan, användning av tamponger osv. och provtagningsvariabler har inte utvärderats.
- O. Användning av denna enhet kan begränsas till personal som utbildats i användningen av genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45.
- P. Korskontamination av prover kan orsaka falskt positiva resultat. Överföringshastigheten för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på Panther System är 0,19 %, vilket fastställts i en icke-klinisk studie.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen ska tolkas i kombination med andra laboratorie- och kliniska data som finns tillgängliga för läkaren.

## Förväntade resultat för Panther System: Prevalens av högrisk-HPV-mRNA

Prevalensen av högrisk-HPV-infektion varierar stort och påverkas av flera faktorer, varav ålder är den största påverkande faktorn. Många studier har undersökt HPV-prevalens bestämd av detektering av HPV-DNA, men få studier rapporterar prevalens baserad på detektering av HPV-onkogen mRNA. Kvinnor från en mängd olika kliniska center (n=18) som representerar en bred geografisk spridning och en varierad befolkning (tio delstater i USA) inkluderades i en prospektiv klinisk studie känd som CLEAR-studien för att utvärdera Aptima HPV-analysen, som detekterar 14 HPV-typer med högrisk. Prover från kvinnor i CLEAR-studien med positiva resultat från Aptima HPV-analysen på Panther System utvärderades på tre testanläggningar med genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på Panther System i en separat klinisk studie. Prevalensen av HPV 16, 18/45, såväl som de återstående elva högrisk-HPV-typerna som observerades i den kliniska studien, baserat på resultat av testning med Aptima HPV-analysen och Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System, kategoriserades övergripande och utifrån åldersgrupp och testanläggning. Ett negativt resultat för Aptima HPV-analysen på Panther System indikerar att ingen av de 14 högrisk-HPV-typerna förekommer och detta betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativt på Panther System för analysändamålet. Resultaten visas i Tabel 1 för populationerna ASC-US (atypiska skivepitelceller av obestämd betydelse) och NILM (negativ för intraepitelial lesion eller malignitet).

**Tabel 1:** Högrisk-HPV-mRNA-prevalens i populationer utifrån åldersgrupp, testanläggning och allt i kombination

	Positivitetsgrad % (x/n)							
	ASC-US Målgrupp (≥ 21 år)				NILM-population (≥ 30 år)			
	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	11 övrigt HR* Pos	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	11 övrigt HR* Pos
<b>Alla</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>Åldersgrupp (år)</b>								
<b>21 till 29</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
<b>30 till 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>Testanläggning**</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 = Ej tillämpligt, HR = Högrisk, Pos = Positivt

Obs! Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat på Panther System betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa på Panther System för analysändamålet.

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

\*\* I NILM-populationen analyserades inte alla patienter med Aptima HPV-analysnegativa resultat på Panther System med Aptima HPV 16 18/45-genotypanalysen på Panther System. För analys per testanläggning fördelades resultaten för dessa kvinnor slumpmässigt till en av de 3 testanläggningarna.

## Analysresultat för Panther System

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen lanserades först på Tigris DTS System 2012. Under 2013 utökades indikationerna till att använda genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på Panther System. Panther System är en alternativ, mindre instrumentplattform jämfört med Tigris DTS System. Båda systemen är avsedda att helt automatisera amplifierad nukleinsyreanalys av diagnostiska analyser. Utvalda analysprestandatester slutförda på Tigris DTS System utnyttjades för att stödja analysprestanda på Panther System.

### Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – design av klinisk studie med ThinPrep-vätskecytologiprover

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System utvärderades med hjälp av remisscytologiska prover som samlats in från samtyckande kvinnor under den prospektiva, multicenterbaserade, kliniska amerikanska studien känd som CLEAR-studien.

### CLEAR-studien – Baslinjeutvärdering

CLEAR-studien genomfördes för att fastställa den kliniska prestandan av Aptima HPV-analysen på Tigris DTS System för detektion av cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 eller allvarligare cervixsjukdom ( $\geq$ CIN2). CLEAR-studien inkluderade en baslinjeutvärdering och en tre år lång uppföljningsutvärdering. Kvinnor inkluderades i antingen ASC-US-studien eller NILM-studien baserat på deras ThinPrep-vätskebaserade cytologieresultat från rutinscreening av cervixcancer. ASC-US-studiepopulationen inkluderade kvinnor från 21 år och äldre med ASC-US-cytologieresultat och NILM-studiepopulationen inkluderade kvinnor från 30 år och äldre med NILM-cytologieresultat.

Kvinnor från 18 kliniska anläggningar, främst obstetrikliniker/gynekologiska kliniker, som täckte en bred geografisk spridning och en mångfaldig befolkning, registrerades. Vid baslinjen testades resterande cytologiprover med både Aptima HPV-analysen på Tigris DTS System och ett FDA-godkänt HPV-DNA-test. Dessa prover delades sedan upp i alikvoter som arkiverades och lagrades i -70 °C tills de testades med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System i den kliniska prövningen av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys.

Vid baslinjen remitterades alla kvinnor i ASC-US-studien till kolposkopi, oberoende av deras Aptima HPV-analys på Tigris DTS System och FDA-godkända HPV DNA-analysresultat. En endocervikal skrapning (ECC) och cervikala stansbiopsier (1 biopsi från var och en av de 4 kvadranterna) erhöles. Om en lesion var synlig erhöles en stansbiopsi (riktad metod; 1 biopsi per lesion) och kvadranter utan synlig lesion biopsierades vid squamocolumnar junction (slumpmässig metod).

I NILM-studien remitterades kvinnor som var positiva vid Aptima HPV-analysen på Tigris DTS System och/eller det FDA-godkända HPV-DNA-testet, såväl som slumpmässigt utvalda kvinnor som var negativa vid båda analyserna, till kolposkopi för baslinjeutvärderingen. En ECC-biopsi togs från varje kvinna som genomgick kolposkopi. Stansbiopsier erhöles endast från synliga lesioner (direkt metod; 1 biopsi per lesion).

Sjukdomsstatus bestämdes från en konsensuspanel för histologisk granskning som baserades på överenskommelse mellan minst två expertpatologer. Expertpatologerna kunde inte se kvinnornas HPV- och cytologistatus, såväl som varandras histologiska diagnoser. Om de tre patologerna inte var överens, granskade alla tre patologerna objektglasen i ett flerhövdad mikroskop för att nå konsensus. För att undvika partiskhet kunde varken prövare, läkare eller kvinnor se HPV-analysresultaten förrän efter avslutat kolposkopibesök.

Vid baslinjen utvärderades den kliniska prestandan av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System för detektion av  $\geq$ CIN2 och cervikal intraepitelial neoplasi grad 3 eller mer allvarlig cervixsjukdom ( $\geq$ CIN3) i förhållande till den status för cervixsjukdom som fastställdes vid baslinjen.

## CLEAR-studien – Uppföljningsutvärdering

Kvinnor i NILM-studien från 14 kliniska platser var kvalificerade att delta i studiens tre år långa uppföljningsfas om: i) de genomförde kolposkopi vid baslinjen och inte hade  $\geq$ CIN2 eller ii) de inte genomförde kolposkopi vid baslinjen. Studiens uppföljningsfas bestod av årliga besök. Vid dessa besök togs ett cervixprov från varje kvinna och några kvinnor testades även med ett FDA-godkänt HPV-test. Kvinnor med ASC-US eller mer allvarliga cytologireultat under uppföljningsperioden remitterades till kolposkopi med samma biopsi- och histologiska undersökningsprocedurer som utfördes vid baslinjeutvärderingen. Status för cervixsjukdom vid ett uppföljningsbesök ansågs vara "negativ" baserat på NILM-cytologi eller, för kvinnor med onormala cytologiska analysresultat, baserat på normala eller CIN1 enligt histologigranskningspanelens konsensus. Kvinnor som hade detekterad  $\geq$ CIN2 under uppföljningsperioden ansågs ha slutfört uppföljningen och deltog inte i besök efter att  $\geq$ CIN2 upptäckts. Kvinnor som inte hade detekterad  $\geq$ CIN2 under uppföljningsperioden men som deltog i ett studiebesök under uppföljningsår 1 och/eller uppföljningsår 2 och som deltog i ett studiebesök under det tredje uppföljningsåret ansågs ha slutfört uppföljningen.

Syftet med uppföljningsstudien var att jämföra den kumulativa treårsrisken för cervixsjukdom hos kvinnor med baslinjepositiv Aptima HPV-analys och baslinjepositiva Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat med den kumulativa treårsrisken för cervixsjukdom hos kvinnor med baslinjepositiva Aptima HPV-analys- och baslinjenegativa Aptima HPV 16 18/45-genotypanalysresultat. Status för cervixsjukdom efter tre år bestämdes enligt följande:

- Positiv status för cervixsjukdom ( $\geq$ CIN2 och/eller  $\geq$ CIN3) – Kvinnor som hade upptäckt  $\geq$ CIN2 vid baslinjen eller under uppföljning.
- Negativ cervikal sjukdomsstatus (<CIN2) – Kvinnor som fullföljde uppföljningen utan upptäckt av  $\geq$ CIN2 och som inte ansågs ha "ej bestämbar" status för cervixsjukdom.
- Ej bestämbar status för cervixsjukdom – Kvinnor med onormala cytologiska analysresultat under uppföljningen och som inte hade ett efterföljande konsensusresultat från den histologiska granskningspanelen, eller kvinnor med otillräcklig cytologi vid sitt senaste besök.
- Fallit bort från uppföljning – Kvinnor som inte fullföljde uppföljningen och som inte ansågs ha "ej bestämbar" status för cervixsjukdom.

Klinisk prestanda för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 för detektion av  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 utvärderades i förhållande till treårig status för cervixsjukdom.

## ASC-US-population $\geq$ 21 år: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – klinisk prestanda av studie med ThinPrep-vätskecytologiprover

Totalt fanns det 404 utvärderbara kvinnor från 21 år och äldre med ASC-US-cytologireultat och positiva Aptima HPV assay-resultat på Panther System, vars remisscytologiska prover var kvalificerade för testning med Aptima HPV 16 18/45 genotype assay på Panther System. Av dessa hade 45 kvinnor inte tillräcklig cytologiprovvolum tillgänglig för testning i denna studie och 6 hade obestämda sjukdomsdiagnoser. Efter en analys av saknade värden ingick dessa inte i prestandaberäkningarna. De 353 utvärderbara kvinnorna med slutlig sjukdomsstatus hade giltiga Aptima HPV 16 18/45 genotype assay-resultat på Panther System baserat på reflextestning från ett positivt Aptima HPV assay-resultat på Panther System. Sextiosju (67) kvinnor hade  $\geq$ CIN2 och 30 hade  $\geq$ CIN3.

Av de 353 utvärderbara kvinnorna med positiva resultat från Aptima HPV assay på Panther System hade 118 kvinnor positiva resultat från Aptima HPV 16 18/45 genotype assay på Panther System, vilket indikerar närvaron av HPV 16 och/eller HPV 18/45. 235 hade negativa resultat, vilket indikerar närvaro av en eller flera av de andra elva högrisk-HPV-typerna upptäckta av Aptima HPV assay (dvs. HPV-typerna 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68). Ytterligare 539 utvärderbara kvinnor från 21 år och äldre med ASC-US-cytologireultat hade negativa resultat från Aptima HPV assay på Panther System. Ett negativt resultat för Aptima HPV-analysen indikerar att ingen av de 14 högrisk-HPV-typerna förekommer och detta betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativt på Panther System för analysändamålet. Prevalensen av  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 hos utvärderbara kvinnor med ASC-

US-cytologieresultat var 9,1 % respektive 3,8 %. Baserat på testning med Panther System presenteras resultaten av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen genom Aptima HPV-analysresultat och diagnos fastställd av en samstämmig histologisk granskningspanel i Tabel 2.

**Tabell 2:** ASC-US-population  $\geq 21$  år: Resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys genom diagnos fastställd av samstämmig histologisk granskningspanel

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat*	Tolkning	Diagnos fastställd av samstämmig histologisk granskningspanel						
			Ej fastställt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Totalt
Positivt	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	2	132	70	23	10	0	237
Totalt			6	182	104	37	29	1	359
Negativt	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Totalt			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, CIN1 = Cervikal intraepitelial neoplasi grad 1, HR = Högrisk, Neg = Negativ, Pos = Positivt  
\*Alla prover hade slutresultat (vid slutlig testning eller efter upplösning av initiala ogiltiga per förfarande).

\*\*19 kvinnor deltog vid kolposkopibesöket men en diagnos kunde inte fastställas av följande anledningar: < 5 biopsiprover erhöles alla med histologiska resultat av normal/CIN1 (n=15), inga biopsier insamlades (n=3) och biopsiobjektglas tappades bort (n=1).

\*\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

\*\*\*\*En kvinna hade adenocarcinom in situ (AIS).

Den absoluta risken för sjukdom ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) efter Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat och Aptima HPV-analysresultat visas i Tabel 3. Risken för  $\geq$ CIN2 hos kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 var 28,8 % jämfört med 14,0 % hos kvinnor med en eller flera av de andra 11 högrisk-HPV-typerna och 2,6 % hos kvinnor helt utan förekomst av högrisk-HPV-typer. Absolut risk visas efter åldersgrupp i Tabel 4.

**Tabell 3:** ASC-US-population  $\geq 21$  år: Absolut risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalens			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 4:** ASC-US-population ≥ 21 år: Absolut risk för ≥CIN2 och ≥CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys efter åldersgrupp

	Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	≥CIN2	≥CIN3
				Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
21 till 29 år	Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)	
	Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalens				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 till 39 år	Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)	
	Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalens				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 år	Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)	
	Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalens				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

Den relativa risken för sjukdom för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-positiva kontra -negativa resultat visas i Tabel 5. Kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 hade en 11,1 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN2 och en 22,8 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN3, jämfört med kvinnor utan högrisk-HPV-typer. Kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 hade en 2,1 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN2 och en 4,0 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN3, jämfört med kvinnor med en eller flera av de andra 11 högrisk-HPV-typerna.

**Tabell 5:** ASC-US-population  $\geq$  21 år: Relativ risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys

Resultattolkning av Aptima-analys*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relativ risk (95 % CI)	Relativ risk (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Positivt vs HR HPV Negativt	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 och/eller 18/45 Positivt vs annan HR HPV Positivt	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Annan HR HPV Positivt vs HR HPV Negativt	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV Positivt vs HR HPV Negativt	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalens	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

Sannolikhetskvoterna ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultatet visas i Tabel 6. Det var 4,1 gånger mer sannolikt att HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 förekom hos en kvinna med  $\geq$ CIN2 och 5,2 gånger mer sannolikt att de förekom hos en kvinna med  $\geq$ CIN3.

**Tabell 6:** ASC-US-population  $\geq$  21 år: Sannolikhetskvoter för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 efter resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys

Resultattolkning av Aptima-analys*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Sannolikhetskvot (95 % CI)	Sannolikhetskvot (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Positivt	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Annan HR HPV Positivt	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV-negativt	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

## NILM-population ≥ 30 år: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – klinisk prestanda av studie med ThinPrep-vätskecytologiprover vid baslinjen

Totalt fanns det 512 utvärderbara kvinnor från 30 år och äldre med NILM-cytologieresultat och positiva Aptima HPV assay-resultat på Panther System, vars remisscytologiska prover var kvalificerade för testning med Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Av dessa hade 21 kvinnor (11 deltog i kolposkopi och 10 deltog i kolposkopi) inte tillräcklig cytologiprovvolymer tillgänglig för testning i denna studie. Efter en analys av saknade värden ingick de inte i prestandaberäkningarna. De 491 utvärderbara kvinnorna hade giltiga Aptima HPV 16 18/45 genotype assay-resultat. Av dessa deltog 273 i kolposkopi. Fjorton (14) kvinnor hade ≥CIN2 och tio hade ≥CIN3, 245 kvinnor hade normal/CIN1-histologi, 14 kvinnor hade obestämd sjukdomsstatus.

Av de 259 utvärderbara kvinnorna med slutlig sjukdomsstatus och positiva resultat från Aptima HPV assay på Panther System vid baslinjen hade 65 positiva resultat från Aptima HPV 16 18/45 genotype assay på Panther System, vilket indikerar närvaro av HPV 16 och/eller HPV 18 /45. 194 hade negativa resultat, vilket indikerar närvaro av en eller flera av de andra elva högrisk-HPV-typerna. Ytterligare 549 utvärderbara kvinnor från 30 år och äldre med NILM-cytologiska resultat och slutlig sjukdomsstatus hade negativa resultat från Aptima HPV assay på Panther System. Ett negativt resultat för Aptima HPV-analysen indikerar att ingen av de 14 högrisk-HPV-typerna förekommer och detta betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativt på Panther System för analysändamålet. Resultaten av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen genom Aptima HPV-analysresultat och diagnos fastställd av en samstämmig histologisk granskningspanel i Tabel 7.

**Tabell 7:** NILM-population ≥ 30 år: Resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys genom diagnos fastställd av samstämmig histologisk granskningspanel vid baslinjen

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat*	Tolkning	Diagnos fastställd av samstämmig histologisk granskningspanel						
			Ej fastställt**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Totalt
Positivt	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	11	175	12	3	4	0	205
Totalt			14	232	13	4	7	3	273
Negativt	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Totalt			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*Alla prover hade slutliga giltiga resultat (vid initial testning eller efter upplösning av initiala ogiltiga per förfarande).

\*\*45 kvinnor deltog i kolposkopibesöket men en diagnos kunde inte fastställas av följande skäl: konsensus kunde inte nås på grund av otillräckliga prover (n=29), inga biopsier samlades in på grund av underliggande faktorer (n=13), inga biopsier samlades in eller granskades på grund av fel (n=3).

\*\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

\*\*\*\*Tre kvinnor hade adenocarcinom in situ (AIS).



Av de 491 kvinnorna med positiva resultat från Aptima HPV-analysen på Panther System och Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System, hade 232 kvinnor icke-verifierad (inklusive obestämd) sjukdomsstatus (Tabell 8). Av de 10 348 kvinnorna med negativa resultat från Aptima HPV-analysen från den ursprungliga CLEAR-studien hade 9 799 icke-verifierad sjukdomsstatus. Eftersom studien utformades så att endast slumpmässigt utvalda kvinnor med negativa resultat från både Aptima HPV-analysen på Tigris DTS System och det FDA-godkända DNA-testet remitterades till kolposkopi var andelen kvinnor med icke-verifierad sjukdomsstatus hög i denna grupp (96,2 %). För att justera för denna verifieringsbias användes en multipel imputationsmetod för att uppskatta antalet kvinnor med sjukdom som skulle ha identifierats om alla kvinnor hade genomgått kolposkopi med tanke på analysresultaten. För denna metod tillräknades status för saknad sjukdom baserat på resultaten av Aptima HPV-analysen på Panther System, Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System och det FDA-godkända HPV-DNA-testet. Både verifieringsbiasjusterade prestandauppskattningar och ojusterade prestandauppskattningar baserade på de 808 kvinnorna med verifierad sjukdomsstatus presenteras.

**Tabell 8:** NILM-population  $\geq 30$  år: Klassificering av utvärderbara NILM-kvinnor efter Aptima HPV Assay, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, HPV DNA-analysresultat, sjukdomsstatus ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) och sjukdomsverifieringsstatus vid baslinjen

Aptima HPV-analysresultat*	AHPV-GT-analysresultat*	HPV DNA-test	Totalt antal kvinnor	Verifierad sjukdomsstatus: $\geq$ CIN2		Verifierad sjukdomsstatus: $\geq$ CIN3		Obekräftad sjukdomsstatus
				Sjuka kvinnor ( $\geq$ CIN2)	Icke-sjuka kvinnor (<CIN2)	Sjuka kvinnor ( $\geq$ CIN3)	Icke-sjuka kvinnor (<CIN3)	Kvinnor med okänd sjukdomsstatus (% okänd)
<b>Positivt</b>	Positivt	Positivt	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positivt	Negativt	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positivt	Inget resultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negativt	Positivt	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negativt	Negativt	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negativt	Inget resultat**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Totalt			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
<b>Negativt</b>	Ej tillämpligt***	Positivt	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	Ej tillämpligt***	Negativt	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	Ej tillämpligt***	Inget resultat**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Totalt			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, N/A = Ej tillämpligt

\*Alla prover hade slutliga giltiga resultat (vid initial testning eller efter upplösning av initiala ogiltiga per förfarande).

\*\*616 kvinnor med Aptima HPV-analysresultat saknade HPV DNA-analysresultat främst på grund av otillräcklig volym av cytologiprovet.

\*\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

De justerade absoluta riskerna för sjukdom ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) vid baslinjen efter Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat och Aptima HPV-analysresultat visas i Tabel 9a. Risken för  $\geq$ CIN2 hos kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 var 9,7 % jämfört med 3,2 % hos kvinnor med en eller flera av de andra 11 högrisk-HPV-typerna och 0,7 % hos kvinnor helt utan förekomst av högrisk-HPV-typer. De ojusterade absoluta riskerna för sjukdom visas totalt i Tabel 9b och efter åldersgrupp i Tabel 10.

**Tabell 9a:** NILM-population  $\geq$  30 år: Absolut risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (verifieringsbiasjusterade uppskattningar) vid baslinjen

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalens			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt N/A = Ej tillämpligt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 9b:** NILM-population  $\geq$  30 år: Absolut risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (icke-justerade uppskattningar) vid baslinjen

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalens			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt N/A = Ej tillämpligt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 10:** NILM-population ≥ 30 år: Absolut risk för ≥CIN2 och ≥CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys efter åldersgrupp (icke-justerade uppskattningar) vid baslinjen

	Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	≥CIN2	≥CIN3
				Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
30 till 39 år	Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	Ej tillämpligt (0/0)	Ej tillämpligt (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos eller Neg	HR HPV Pos	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalens				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 år	Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos eller Neg	HR HPV Pos	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negativt	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalens				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt N/A = Ej tillämpligt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

Den relativa risken för sjukdom för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-positiva jämfört med -negativa resultat visas i Tabel 11 (justerat baserat på verifieringsbias) och Tabel 12 (ej justerat). Kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 hade en 12,9 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN2 och en 53,3 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN3, jämfört med kvinnor utan högrisk-HPV-typer. Kvinnor med HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 hade en 3,0 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN2 och en 4,8 gånger så stor risk att ha  $\geq$ CIN3, jämfört med kvinnor med en eller flera av de andra 11 högrisk-HPV-typerna.

**Tabell 11:** NILM-population  $\geq$  30 år: Relativ risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (verifieringsbiasjusterade uppskattningar) vid baslinjen

Analystolkning av Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relativ risk (95 % CI)	Relativ risk (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs övrigt HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Annan HR HPV Pos vs HR HPV Neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalens	1,1%	0,8%

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 12:** NILM-population  $\geq$  30 år: Relativ risk för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (icke-justerade uppskattningar) vid baslinjen

Analystolkning av Aptima Assay*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relativ risk (95 % CI)	Relativ risk (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs övrigt HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Annan HR HPV Pos vs HR HPV Neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalens	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

Sannolikhetskvoterna ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) vid baslinjen för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultatet visas i Tabel 13 (justerat baserat på verifieringsbias) och Tabel 14 (ej justerat). Det var 11,2 gånger mer sannolikt att HPV-typerna 16, 18 och/eller 45 förekom hos en kvinna med  $\geq$ CIN2 och 24,1 gånger mer sannolikt att de förkom hos en kvinna med  $\geq$ CIN3 vid baslinjen.

**Tabell 13:** NILM-population  $\geq$  30 år: Sannolikhetskvoter för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 efter resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (justerat baserat på uppskattad verifieringsbias) vid baslinjen

Resultattolkning av Aptima-analys*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Sannolikhetskvot (95 % CI)	Sannolikhetskvot (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Positivt	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Annan HR HPV Positivt	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV-negativt	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 14:** NILM-population  $\geq$  30 år: Sannolikhetskvoter för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 efter resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys (icke-justerad uppskattning) vid baslinjen

Resultattolkning av Aptima-analys*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Sannolikhetskvot (95 % CI)	Sannolikhetskvot (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Positivt	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Annan HR HPV Positivt	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV-negativt	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk

\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

## NILM-population $\geq$ 30 år: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – klinisk prestanda efter tre års uppföljning

Det fanns 10 822 kvinnor från 30 års ålder och äldre med NILM-cytologiresultat och positiva Aptima HPV-analysresultat och giltiga Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat eller negativa Aptima HPV-analysresultat på Panther System vid baslinjen som var kvalificerade för uppföljningsfasen. Av kvinnorna utan  $\geq$ CIN2 genomförde 67,0 % (7 235/10 802) av kvinnorna uppföljningsbesöket år 1, 60,3 % (6 505/10 793) år 2 och 58,7 % (6 330/10 786) år 3. Totalt slutförde 58,8 % (6 366/10 822) kvinnor studien (hade  $\geq$ CIN2 vid baslinjen eller under uppföljningen) och/eller slutförde obligatoriska besök.

Av de 10 822 studiedeltagarna hade 490 (4,5 %) kvinnor positiva resultat från Aptima HPV-analysen vid baslinjen och giltiga resultat från Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen. Av dessa 490 kvinnor hade 247 (50,4 %) antingen positiv eller negativ treårig sjukdomsstatus baserat på cytologi eller kolposkopi/biopsiresultat. Tjugofem (25) kvinnor hade  $\geq$ CIN2 inklusive 18 med  $\geq$ CIN3. 222 kvinnor hade normal/CIN1 histologi.

Av de 247 utvärderbara kvinnorna med treårig sjukdomsstatus och positiva resultat från Aptima HPV assay hade 47 (19,0 %) positiva resultat från Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, vilket indikerar närvaro av HPV 16 och/eller HPV 18/45 över klinisk cutoff. 200 (81,0 %) hade negativa resultat, vilket indikerar närvaro av en eller flera av de andra elva högrisk-HPV-typerna över klinisk cutoff.

De återstående 10 332 kvinnorna hade negativa Aptima HPV-analysresultat vid baslinjen under CLEAR-studien. Av dessa hade 57,6 % (5 946/10 322) en treårig sjukdomsstatus. För analysändamål betecknades kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa. Resultaten av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen vid baslinjen och treårig sjukdomsstatus (inkluderar baslinje- och uppföljningsutvärdering) fastställd av en samstämmig histologisk granskningspanel presenteras i Tabel 15.

**Tabell 15:** NILM-population  $\geq 30$  år: Klassificering av kvinnor som är berättigade till uppföljningsfasen efter baslinjerresultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys och sjukdomsstatus bestämd i baslinje- och uppföljningsfasen

Aptima HPV Analysresultat	AHPV-GT- analysresultat	Tolkning	Treårig sjukdomsstatus (inkluderar baslinje- och uppföljningsutvärdering)							
			Fallit bort från uppföljning	Ej bestämbar*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Totalt
Positivt	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	168	22	178	8	4	10	0	390
<b>Totalt</b>			216	27	212	10	7	15	3	490
<b>Negativt</b>	<b>HPV 16/18/45 Neg**</b>	<b>HR HPV Neg</b>	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
<b>Totalt</b>			4 366	263	6 091	56	23	20	3^	10 822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, Neg = Negativt, Pos = Positivt

\*Kvinnor med onormala cytologiska analysresultat under uppföljningen och som inte fick ett efterföljande konsensusresultat från den histologiska granskningspanelen, eller kvinnor med otillräcklig cytologi vid sitt senaste besök

\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

^Tre kvinnor hade adenocarcinom in situ (AIS).

De treåriga kumulativa riskerna för sjukdom ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) baseras på en Kaplan-Meier-uppskattning (livstabellsanalys) och inkluderar sjukdom som upptäckts vid baslinjen eller vid uppföljning. Kvinnor som hade någon indikation på sjukdom (ASC-US eller mer allvarliga cytologieresultat) men utan konsensusresultat från en histologisk granskningspanel inkluderades i analysen genom en multipel imputationsmetod för att förutsäga antalet kvinnor med sjukdom som skulle ha identifierats om dessa hade genomgått kolposkopi.

De treåriga kumulativa absoluta riskerna för sjukdom ( $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3) efter Aptima HPV-analysresultat och Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat visas i Tabel 16. Den treåriga kumulativa relativa risken för sjukdom för Aptima 16 18/45 genotypanalysens positiva kontra negativa utfall visas i Tabel 17.

**Tabell 16:** NILM-population  $\geq 30$  år: Treårig kumulativ absolut risk\* för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys vid baslinjen

Aptima HPV-analysresultat	AHPV-GT-analysresultat	Tolkning	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absolut risk (95 % CI)	Absolut risk (95 % CI)
Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45 Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45 Pos	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Endast HPV 16 Pos	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Endast HPV 18/45 Pos	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 och 18/45 Pos	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
	HPV 16/18/45 Neg	Övrigt HR HPV Pos	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negativt	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prevalens			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, HR = Högrisk, N/A = Ej tillämpligt, Neg = Negativt, Pos = Positivt

\*De treåriga kumulativa riskerna justerade för annan möjlig påverkan liknade riskerna i denna tabell. På grund av förväntade skillnader avseende risker vid år 1 och år 2 för de två grupperna av kvinnor i uppföljningsstudien (de med kolposkopi vid baslinjen och de utan kolposkopi vid baslinjen) är endast den treåriga kumulativa risken för de kombinerade grupperna rapporterad.

\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 17:** NILM-population  $\geq 30$  år: Treårig kumulativ relativ risk\* för  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analys vid baslinjen

Analystolkning av Aptima Assay**	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relativ risk (95 % CI)	Relativ risk (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs HR HPV Neg	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 och/eller 18/45 Pos vs övrigt HR HPV Pos	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Annan HR HPV Pos vs HR HPV Neg	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV Pos vs HR HPV Neg	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalens	0,7%	0,3%

CI = Konfidensintervall, HR = Högrisk, Neg = Negativt, Pos = Positivt

\*De treåriga kumulativa riskerna justerade för annan möjlig påverkan liknade riskerna i denna tabell. På grund av förväntade skillnader avseende risker vid år 1 och år 2 för de två grupperna av kvinnor i uppföljningsstudien (de med kolposkopi vid baslinjen och de utan kolposkopi vid baslinjen) är endast den treåriga kumulativa risken för de kombinerade grupperna rapporterad.

\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

Den treåriga kumulativa prevalensen av  $\geq$ CIN2 och  $\geq$ CIN3 hos kvinnor med NILM-cytologiska resultat vid baslinjen var 0,7 % respektive 0,3 %. Den relativa risken för  $\geq$ CIN2-detektering för kvinnor med HPV 16 och/eller positiva 18/45-resultat jämfört med andra HR HPV-positiva resultat var 2,9 (95 % CI: 1,4, 6,2), vilket tyder på att  $\geq$ CIN2 upptäcktes hos kvinnor med HPV 16 och/eller positiva 18/45-resultat 2,9 gånger oftare än hos kvinnor med andra HR HPV-positiva resultat. Den relativa risken för  $\geq$ CIN3 var 3,1 (95 % CI: 1,2, 7,9). Den relativa risken för  $\geq$ CIN2-detektering för kvinnor med övriga positiva HR HPV-resultat jämfört med HR HPV-negativa resultat var 17,6 (95 % CI: 8,9, 34,9), vilket tyder på att  $\geq$ CIN2 upptäcktes hos kvinnor med övriga HR HPV-positiva resultat 17,6 gånger oftare än hos kvinnor med HR HPV-negativa resultat. Den relativa risken för  $\geq$ CIN3 var 42,0 (95 % CI: 14,2, 124,0).

## Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – klinisk prestanda av studie med SurePath-vätskecytologiprover

SurePath-vätskecytologiprover togs från kanadensiska kvinnor som remitterades till uppföljning på grund av ett eller flera onormala Pap-tester och HPV-infektion eller av någon annan anledning. En alikvot (0,5 mL) av varje prov överfördes till ett Aptima-provöverföringsrör och behandlades sedan med Aptima-överföringslösning. Ett enstaka replikat av varje prov testades med Aptima HPV-analysen (n=500). Positiva prover testades sedan med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och Aptima HPV-analysresultat visas i Tabel 18. Liknande resultat visas för det kommersiellt tillgängliga HPV PCR-testet, som särskiljer HPV 16 och HPV 18, men inte HPV 45, från de andra genotyperna med högrisk. Den relativa risken för sjukdom för genotyppositiva kontra negativa resultat visas i Tabel 19 för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen och HPV PCR-testet.

**Tabell 18:** Absolut risk för ≥CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och ett kommersiellt tillgängligt HPV PCR-test

HR HPV-resultat	Genotypresultat	Tolkning	Aptima, absolut risk ≥CIN3 (95 % CI)	HPV PCR, absolut risk ≥CIN3 (95 % CI)
Positivt	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45* Pos	HPV 16 och/eller HPV 18/45* Pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16 Pos och HPV 18/45* Neg	Endast HPV 16 Pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16 Neg och/eller HPV 18/45* Pos	Endast HPV 18/45* Pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16 Pos och/eller HPV 18/45* Pos	HPV 16 och HPV 18/45* Pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16 Neg och/eller HPV 18/45* Neg	Övrigt HR HPV Pos	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos eller Neg	HR HPV Pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negativt**	HPV 16 Neg och/eller HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prevalens (%)			4,2%	4,6%

HR = Högrisk, Pos = Positivt, Neg = Negativt

\*HPV PCR-test skiljer bara HPV 16 och HPV 18 från de andra 12 genotyperna med högrisk, inklusive HPV 45.

\*\*Kvinnor med negativa Aptima HPV-analysresultat betecknades som Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys-negativa för analysändamålet.

**Tabell 19:** Relativ risk för ≥CIN3 för resultat av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys och ett kommersiellt tillgängligt HPV PCR-test

Aptima analysresultat		HPV PCR analysresultat	
Analystolkning	Relativ risk ≥CIN3 (95 % CI)	Analystolkning	Relativ risk ≥CIN3 (95 % CI)
HPV 16 och/eller 18/45 positivt vs HR HPV negativt	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16 och/eller 18/45 positivt vs HR HPV negativt	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16 och/eller 18/45 positivt vs annan HR HPV positivt	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16 och/eller 18/45 positivt vs annan HR HPV positivt	3,1 (1,8-5,3)
Annan HR HPV positivt vs HR HPV negativt	4,2 (1,8-10,1)	Annan HR HPV positivt vs HR HPV negativt	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV positivt vs HR HPV negativt	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV positivt vs HR HPV negativt	14,4 (5,3-39,5)
Prevalens	4,2%	Prevalens	4,6%



## Aptima HPV 16 18/45-genotypanalysens klinisk prestanda med cervikal provtagning och transport av prover

CSCT-prover togs från kvinnor vid rutinscreening eller uppföljningsbesök och testades med Aptima HPV-analysen. Kvarstående CSCT-prover (n=378) med ett positivt Aptima HPV-analysresultat testades med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Tigris DTS System. HPV-genotypen för varje prov bestämdes med hjälp av ett DNA-genotypningstest. Prover med oförenliga resultat mellan genotypningstestet (DNA och Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys) testades med ett validerat PCR-sekvenseringstest för omvänt transkriptas för att lösa deras HPV 16-, HPV 18- och HPV 45-status. Klinisk överensstämmelse (positiv och negativ) för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 för detektering av högrisk-HPV 16, 18 och 45 fastställdes. Resultaten presenteras i Tabel 20.

**Tabell 20:** Klinisk överenskommelse mellan Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Tigris DTS System för detektering av högrisk-HPV 16, 18 och 45 i CSCT-prover

		Referensmetod				Totalt
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	43	0	1	44
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	<b>Totalt</b>	126	44	9	199	378

Pos = Positivt, Neg = Negativt

Positiv överensstämmelse: 98,3 % (176/179) (95 % CI: 95,2, 99,4)

Negativ överensstämmelse: 99,0 % (197/199) (95 % CI: 96,4, 99,7)

## Aptima HPV 16 18/45-genotypanalysens klinisk prestanda med cervikal provtagning och transport av prover

Prestandan för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys utvärderades med CSCT-prover som samlats in från kvinnor som hänvisats till ett uppföljningsbesök på grund av ett onormalt Pap-resultat. Prover testades initialt med Aptima HPV-analysen (n=651). Prover med ett positivt Aptima HPV-analysresultat (n=414) testades sedan med genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på både Tigris DTS System och Panther System.

Klinisk överensstämmelse mellan Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen för detektering av högrisk-HPV 16, 18 och 45 för Panther System fastställdes baserat på resultatet från Tigris DTS System som referensmetod. Positiva och negativa procentöverenskommelser och tillhörande 95 % poängkonfidensintervall beräknades. Resultaten presenteras i Tabel 21.

**Tabell 21:** Klinisk överensstämmelse med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys på Panther System för detektering av högrisk-HPV 16, 18 och 45 i CSCT-prover

		Resultat för Tigris DTS System				Totalt
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Resultat för Panther System	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	34	0	0	34
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	<b>Totalt</b>	195	35	8	176	414

Pos = Positivt, Neg = Negativt

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

Negativ överensstämmelse: 98,3 % (173/176) (95 % CI: 95,1, 99,4)

### Jämförelse av resultaten från Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen på Panther System för pre- och postcytologiska kliniska ThinPrep-prover

En studie genomfördes för att bedöma överensstämmelsen mellan Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat på Panther System i cervixprover som testats före (pre-cytologi) eller efter (post-cytologi) cytologibehandling på ThinPrep 5000-processorn.

Prover hämtades från kvinnor som fick cervixprover insamlade och nedsänkta i ThinPrep Pap-ampuller som en del av den standardiserade screeningen av cervixcancer.

För varje försöksperson överfördes två 1 mL alikvoter av det cervikala provet som lagrats i ThinPrep Pap-ampullen manuellt till ett Aptima-provöverföringsrör (pre-cytologiprov A och B). Efter behandling med ThinPrep 5000 överfördes en 1-mL av det kvarvarande ThinPrep-provet till ett Aptima-provöverföringsrör (post-cytologiprov C).

Totalt 214 prover med positiva Aptima HPV-analysresultat utvärderades med hjälp av genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45. Frekvensen av HPV 16 och/eller HPV 18/45 som detekteras av analysen visas i Tabel 22 för den totala populationen, i Tabel 23 för NILM-populationen ( $\geq 30$  år), och i Tabel 24 för ASC-US-populationen ( $\geq 21$  år). Endast prover med positiva Aptima HPV-analysresultat för antingen prov A eller prov B och positiva för prov C inkluderades i analysen

**Tabell 22:** Total Population<sup>1</sup>: Frekvens av HPV 16 och/eller 18/45 genotyper som detekteras av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen i pre- och postcytologiska prover

		Precytologiprov A och B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Övrigt HR HPV <sup>3</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	Ej fastställt <sup>4</sup>
Postcytologiprov C <sup>2</sup>	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	18	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	9	2	4
	HPV 16 Pos och HPV 18/45 Pos	0	0	0	1
	Övrigt HR HPV <sup>3</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	175	3

HR = Högrisk, Neg = Negativt, Pos = Positivt.

<sup>1</sup> Total population inkluderar >ASC-US, NILM, ASC-US.

<sup>2</sup> Alla prover har en komplett uppsättning resultat för ett prov på Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen.

<sup>3</sup> HPV-genotyper 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, och/eller 68.

<sup>4</sup> Inkluderar prover där minst ett precytologiskt prov (antingen A eller B) är HPV 16- och/eller HPV 18/45-negativt.

**Tabell 23:** NILM-population  $\geq 30$  år: Frekvens av HPV 16 och/eller 18/45 genotyper som detekteras av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen i pre- och postcytologiska prover

		Precytologiprov A och B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Övrigt HR HPV <sup>2</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	Ej fastställt <sup>3</sup>
Postcytologisprov C <sup>1</sup>	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	5	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	1	0	1
	Övrigt HR HPV <sup>2</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	71	2

HR = Högrisk, Neg = Negativt, Pos = Positivt.

<sup>1</sup> Alla prover har en komplett uppsättning resultat för ett prov på Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen.

<sup>2</sup> HPV-genotyper 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, och/eller 68.

<sup>3</sup> Inkluderar prover där minst ett precytologiskt prov (antingen A eller B) är HPV 16- och/eller HPV 18/45-negativt.

**Tabell 24:** ASC-US-population  $\geq 21$  år: Frekvens av HPV 16 och/eller 18/45 genotyper som detekteras av Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen i pre- och postcytologiska prover

		Precytologiprov A och B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Övrigt HR HPV <sup>2</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	Ej fastställt <sup>3</sup>
Postcytologisprov C <sup>1</sup>	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	3	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	3	1	1
	Övrigt HR HPV <sup>2</sup> Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	48	0

HR = Högrisk, Neg = Negativt, Pos = Positivt.

<sup>1</sup> Alla prover har en komplett uppsättning resultat för ett prov på Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen.

<sup>2</sup> HPV-genotyper 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, och/eller 68.

<sup>3</sup> Inkluderar prover där minst ett precytologiskt prov (antingen A eller B) är HPV 16- och/eller HPV 18/45-negativt.

## Analytisk sensitivitet

Detekteringsgränsen (LoD) vid klinisk cutoff är en koncentration som är positiv (över klinisk cutoff) 95 % av tiden. LoD för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen uppskattades genom att testa enskilda eller pooler av negativa kliniska ThinPrep-vätskecytologiprover spikade med HPV *in vitro*-transkript eller HPV-infekterade odlade celler (SiHa, HeLa och MS751; ATCC, Manassas, Virginia) i olika koncentrationer. För *in vitro*-transkriptionspaneler testades 60 replikat av varje kopianivå med var och en av två reagensbatcher för totalt 120 replikat. För cellinjepaneler testades 30 replikat av varje kopianivå med var och en av två reagensbatcher för totalt 60 replikat. Testningen utfördes under åtta dagar med minst tre körningar utförda varje dag och fem replikat för en given genotyp som testades i varje körning. Detektionsgränsen på 95 % (Tabel 25) beräknades från en Probit-regressionsanalys av positivitetsresultaten för varje spädningspanel.

**Tabell 25:** Detektionsgräns vid klinisk cutoff för Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Mål	Detekteringsgräns* (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)

\*kopior per reaktion för *in vitro*-transkript och celler per reaktion för cellinjer

## Analysprecision

Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysens precision utvärderades i två studier med samma panel med 24 deltagare. Studie 1 utfördes vid tre externa testanläggningar för att bestämma analysens reproducerbarhet. Studie 2 genomfördes internt för att fastställa laborieprecision. Panelen inkluderade 17 HPV 16- och/eller 18/45-positiva deltagare med koncentrationer vid eller över analysgränsen för detektion (förväntad positivitet:  $\geq 95\%$ ), 3 HPV 16- och/eller 18/45-positiva deltagare med koncentrationer under analysens detektionsgräns (förväntad positivitet:  $>0\%$  till  $<25\%$ ) och 4 HPV-negativa deltagare. HPV 16- och/eller 18/45-positiva paneldeltagare togs fram genom att spika *in vitro*-transkript eller HPV-infekterade odlade celler (SiHa, HeLa och MS751; ATCC, Manassas, Virginia) i kvarvarande poolade, ThinPrep-vätskecytologiprover eller vid spädning av kliniska HPV 16-, 18- och/eller 45-prover i kvarvarande poolade ThinPrep-vätskecytologiprover spädda med STM. HPV-negativa paneldeltagare preparerades med poolade ThinPrep-vätskecytologiprover eller PreservCyt-lösning utspädd med STM.

I studie 1 utförde två operatörer på var och en av de tre testanläggningarna (ett instrument per plats) två Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysarbetslistor per dag under tre dagar. Testning utfördes med 2 reagensbatcher. Varje arbetslista innehöll 3 replikat av var och en av medlemmarna i reproducerbarhetspanelen. Hundraåttio (108) individuella provrör testades för varje panelmedlem (3 mottagningar x 1 instrument x 2 operatörer x 2 batcher x 3 dagar x 3 replikat). I studie 2 utfördes testning internt under 13 dagar med totalt 162 reaktioner som testades för varje panelmedlem (1 mottagning x 3 instrument x 3 operatörer x 3 batcher x 2 arbetslistor x 3 replikat).

Panelmedlemmarna beskrivs i Tabel 26a och Tabel 26b, tillsammans med en sammanfattning av avtalet med förväntade resultat för HPV 16 respektive HPV 18/45. Tabel 27 presenterar HPV 16 och HPV 18/45 analyt S/CO-värden vid 2,5:e, 50:e och 97,5:e percentilen av S/CO-fördelningen. HPV 16-analytens S/CO-variabilitet visas i Tabel 28 för studie 1 och Tabel 29 för studie 2 för panelmedlemmarna med ett förväntat positivt resultat för HPV 16. HPV 18/45-analytens S/CO-variabilitet visas i Tabel 30 för studie 1 och Tabel 31 för studie 2 för panelmedlemmarna med ett förväntat positivt resultat för HPV 18/45.

**Tabell 26a:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, precisionsstudie 1 och 2: Panelbeskrivning och procentuell överensstämmelse med förväntade HPV 16-resultat

Panel-beskrivning (kopior eller celler/reaktion)	HPV 16 Förväntat resultat	Procentuell överensstämmelse (95 % CI)	
		Studie 1 (3 testanläggningar)	Studie 2 (1 testanläggning)
HPV 16 IVT (240 kopior) Högpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopior) Högpositivt	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopior) Högpositivt	Negativt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 kliniskt prov 1 Högpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliniskt prov 1 Högpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa-celler (0,7 celler) – Lågpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa-celler (0,4 celler) Lågpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa-celler (0,7 celler) Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-celler (0,2 celler) Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)

Tabell 26a: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys, precisionsstudie 1 och 2: Panelbeskrivning och procentuell överensstämmelse med förväntade HPV 16-resultat (forts.)

Panel-beskrivning (kopior eller celler/reaktion)	HPV 16 Förväntat resultat	Procentuell överensstämmelse (95 % CI)	
		Studie 1 (3 testanläggningar)	Studie 2 (1 testanläggning)
HPV 16 IVT (24 kopior) Lågpositivt	Positivt	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kopior) Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopior) Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliniskt prov 2 Lågpositivt	Positivt	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 kliniskt prov 3 Lågpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 kliniskt prov 2 Lågpositivt	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliniskt prov 3 Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-celler (0,001 celler) Högnegativt	Negativt	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa-celler (0,001 celler) Högnegativt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-celler (0,006 celler) Högnegativt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt kliniskt prov 1	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt kliniskt prov 2	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt PreservCyt 1	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt PreservCyt 2	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Konfidensintervall, poäng

**Obs!** Den procentuella överensstämmelsen kan ha påverkats av variationer i spikning, utspädning och/eller alikvotering.

Tabell 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – Precisionsstudie 1 och 2: Panelbeskrivning och procentuell överensstämmelse med förväntade HPV 18/45-resultat

Panel-beskrivning (kopior eller celler/reaktion)	Procentuell överensstämmelse (95 % CI)		
	Förväntade HPV 18/45-resultat	Studie 1 (3 testanläggningar)	Studie 2 (1 testanläggning)
HPV 16 IVT (240 kopior) Högpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopior) Högpositivt	Positivt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopior) Högpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliniskt prov 1 Högpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliniskt prov 1 Högpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa-celler (0,7 celler) – Lågpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-celler (0,4 celler) Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

Tabell 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – Precisionsstudie 1 och 2: Panelbeskrivning och procentuell överensstämmelse med förväntade HPV 18/45-resultat (forts.)

Panel-beskrivning (kopior eller celler/reaktion)	Procentuell överensstämmelse (95 % CI)		
	Förväntade HPV 18/45-resultat	Studie 1 (3 testanläggningar)	Studie 2 (1 testanläggning)
HeLa-celler (0,7 celler) Lågpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-celler (0,2 celler) Lågpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kopior) Lågpositivt	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kopior) Lågpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopior) Lågpositivt	Positivt	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliniskt prov 2 Lågpositivt	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliniskt prov 3 Lågpositivt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliniskt prov 2 Lågpositivt	Positivt	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 kliniskt prov 3 Lågpositivt	Positivt	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-celler (0,001 celler) Högnegativt	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa-celler (0,001 celler) Högnegativt	Negativt	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-celler (0,006 celler) Högnegativt	Negativt	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negativt kliniskt prov 1	Negativt	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt kliniskt prov 2	Negativt	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt PreservCyt 1	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negativt PreservCyt 2	Negativt	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Konfidensintervall, poäng

**Obs!** Den procentuella överensstämmelsen kan ha påverkats av variationer i spikning, utspädning och/eller alikvotering.

**Tabell 27:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – Precisionsstudie 1 och 2: Percentilfördelning av HPV 16 och HPV 18/45 analyt S/CO-värden

Panel-beskrivning (kopior eller celler/reaktion)	HPV 16 analyt S/CO-percentil						HPV 18/45 analyt S/CO-percentil					
	Studie 1 (3 testanläggningar)			Studie 2 (1 testanläggning)			Studie 1 (3 testanläggningar)			Studie 2 (1 testanläggning)		
	2,5:e	50:e	97,5:e	2,5:e	50:e	97,5:e	2,5:e	50:e	97,5:e	2,5:e	50:e	97,5:e
HPV 16 IVT (240 kopior) Högpositivt	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (260 kopior) Högpositivt	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HPV 45 IVT (350 kopior) Högpositivt	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
HPV 16 kliniskt prov 1 Högpositivt	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 kliniskt prov 1 Högpositivt	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa-celler (0,7 celler) – Lågpositivt	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
SiHa-celler (0,4 celler) Lågpositivt	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
HeLa-celler (0,7 celler) Lågpositivt	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
MS751-celler (0,2 celler) Lågpositivt	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HPV 16 IVT (24 kopior) Lågpositivt	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (26 kopior) Lågpositivt	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HPV 45 IVT (35 kopior) Lågpositivt	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
HPV 16 kliniskt prov 2 Lågpositivt	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 16 kliniskt prov 3 Lågpositivt	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 kliniskt prov 2 Lågpositivt	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
HPV 18/45 kliniskt prov 3 Lågpositivt	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
SiHa-celler (0,001 celler) Högnegativt	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
HeLa-celler (0,001 celler) Högnegativt	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
MS751-celler (0,006 celler) Högnegativt	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
HPV-negativt kliniskt prov 1	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
HPV-negativt kliniskt prov 2	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
HPV-negativt PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
HPV-negativt PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01



**Tabell 28:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – precisionsstudie 1: HPV 16-analysignalvariabilitet för panelmedlemmar med ett förväntat positivt resultat för HPV 16

Panel-beskrivning (kopior eller celler/ reaktion)	N	Genomsnittligt S/CO	Mellan Platser		Mellan operatörer		Mellan batcher		Mellan arbetslistor		Inom arbetslistor		Totalt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopior) Högpositivt	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
HPV 16 kliniskt prov 1Högpositivt	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa- celler (0,7 celler) – Lågpositivt	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,0 1	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa-celler (0,4 celler) Lågpositivt	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 kopior) Lågpositivt	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
HPV 16 kliniskt prov 2 Lågpositivt	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
HPV 16 kliniskt prov 3 Lågpositivt	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = variationskoefficient, SD = standardavvikelse

\*Två prover hade ogiltiga Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat och ingick inte i analyserna.

Obs! Variabiliteten från vissa faktorer kan vara numeriskt negativ. Detta kan ske om variabiliteten är mycket liten på grund av dessa faktorer. I dessa fall visas SD och CV som noll (0).

**Tabell 29:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – precisionsstudie 2: HPV 16-analysignalvariabilitet för panelmedlemmar med ett förväntat positivt resultat för HPV 16

Panel-beskrivning (kopior eller celler/ reaktion)	N	Genomsnittligt S/CO	Mellan instrument		Mellan operatörer		Mellan batcher		Mellan arbetslistor		Inom arbetslistor		Totalt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopior) Högpositivt	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
HPV 16 kliniskt prov 1 Högpositivt	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa- celler (0,7 celler) – Lågpositivt	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa-celler (0,4 celler) Lågpositivt	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 kopior) Lågpositivt	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
HPV 16 kliniskt prov 2 Lågpositivt	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
HPV 16 kliniskt prov 3 Lågpositivt	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = variationskoefficient, SD = standardavvikelse

**Obs!** Variabiliteten från vissa faktorer kan vara numeriskt negativ. Detta kan ske om variabiliteten är mycket liten på grund av dessa faktorer. I dessa fall visas SD och CV som noll (0).

**Tabell 30:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – precisionsstudie 1: HPV 18/45-analysignalvariabilitet för panelmedlemmar med ett förväntat positivt resultat för HPV 18/45

Panel-beskrivning (kopior eller celler/ reaktion)	N	Genomsnittligt S/CO	Mellan Platser		Mellan operatörer		Mellan batcher		Mellan arbetslistor		Inom arbetslistor		Totalt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopior) Högpositivt	107 *	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 kopior) Högpositivt	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
HPV 18/45 kliniskt prov 1 Högpositivt	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa- celler (0,7 celler) – Lågpositivt	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa-celler (0,7 celler) Lågpositivt	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751-celler (0,2 celler) Lågpositivt	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 kopior) Lågpositivt	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 kopior) Lågpositivt	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
HPV 18/45 kliniskt prov 2 Lågpositivt	107 *	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
HPV 18/45 kliniskt prov 3 Lågpositivt	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = variationskoefficient, SD = standardavvikelse

\*Två prover hade ogiltiga Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat och ingick inte i analyserna.

**Obs!** Variabiliteten från vissa faktorer kan vara numeriskt negativ. Detta kan ske om variabiliteten är mycket liten på grund av dessa faktorer. I dessa fall visas SD och CV som noll (0).

**Tabell 31:** Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – precisionsstudie 2: HPV 18/45-analysignalvariabilitet för panelmedlemmar med ett förväntat positivt resultat för HPV 18/45

Panel-beskrivning (kopior eller celler/ reaktion)	N	Genomsnittligt S/CO	Mellan instrument		Mellan operatörer		Mellan batcher		Mellan arbetslistor		Inom arbetslistor		Totalt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopior) Högpositivt	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 kopior) Högpositivt	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
HPV 18/45 kliniskt prov 1 Högpositivt	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa-celler (4 celler) – Högpositivt och HeLa- celler (0,7 celler) – Lågpositivt	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa-celler (0,4 celler) – Lågpositivt och HeLa-celler (7 celler) – Högpositivt	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa-celler (0,7 celler) Lågpositivt	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751-celler (0,2 celler) Lågpositivt	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 kopior) Lågpositivt	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 kopior) Lågpositivt	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
HPV 18/45 kliniskt prov 2 Lågpositivt	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
HPV 18/45 kliniskt prov 3 Lågpositivt	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = variationskoefficient, SD = standardavvikelse

\*Två prover hade ogiltiga Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysresultat och ingick inte i analyserna.

**Obs!** Variabiliteten från vissa faktorer kan vara numeriskt negativ. Detta kan ske om variabiliteten är mycket liten på grund av dessa faktorer. I dessa fall visas SD och CV som noll (0).

## Korsreaktivitet

**Obs!** Analyser med potentiellt korsreaktiva organismer för Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen utfördes med Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen lanserades först på Tigris DTS System 2012. Under 2013 utökades indikationerna till att använda genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på Panther System. Panther System är en alternativ, mindre instrumentplattform jämfört med Tigris DTS System. Båda systemen är avsedda att helt automatisera amplifierad nukleinsyreanalys av diagnostiska analyser. Utvalda analysprestandatester slutförda på Tigris DTS System utnyttjades för att stödja analysprestanda på Panther System.

Den analytiska specificiteten för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 utvärderades med pooler av kvarvarande flytande ThinPrep-cytologiprover spädda 1:2,9 i STM (jämförbart med prov som överförs till ett Aptima-provöverföringsrör) och spikade med odlade bakterier, jäst eller svampar, odlat virus, eller icke-målinriktad HPV *in vitro*-transkript. De organismer och testkoncentrationer för vilka ingen överkorsningsreaktivitet observerades identifieras i Tabel 32. Studiekriterierna för att bedöma effekten av närvaron av mikroorganismer på analysens specificitet baserades på positivitet.

**Tabell 32:** Analytisk specificitetspanel: Organismer och koncentration utan överkorsningsreaktivitet

Organism	Test Koncentration utan överkorsningsreaktivitet	Organism	Test Koncentration utan överkorsningsreaktivitet
<b>Bakterier</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>5</sup> IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL		
<b>Icke-målinriktade högrisk-HPV-genotyper*</b>			
HPV 31	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 56	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 33	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 58	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 35	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 59	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 39	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 66	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 51	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 68	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 52	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL		

Tabell 32: Analytisk specificitetspanel: Organismer och koncentration utan överkorsningsreaktivitet (forts.)

Organism	Test Koncentration utan överkorsningsreaktivitet	Organism	Test Koncentration utan överkorsningsreaktivitet
<b>Jäst/protozoer</b>			
<i>Candida albicans</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1 x 10 <sup>5</sup> celler/ml
<b>Virus</b>			
Adenovirus	5,25 x 10 <sup>7</sup> PFU/mL	HIV-1	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
Cytomegalovirus	1,58 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex-virus 1	3,39 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
Epstein-Barrvirus	1,59 x 10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex-virus 2	2,29 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
<b>Icke-målinriktade övriga HPV-genotyper*</b>			
HPV 6	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 53	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 11	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 67	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 26	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 69	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 30	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 70	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 34	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 73	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 42	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 82	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 43	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL	HPV 85	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL
HPV 44	2,5 x 10 <sup>6</sup> kopior/mL		

CFU = Kolonibildande enheter, PFU = Plackbildande enheter, TD<sub>50</sub> = Transformationsdos 50, TCID<sub>50</sub> = Vävnadskultur, infektionsdos 50  
\**In vitro*-transkript testade.

\*\*Även om ingen överkorsningsreaktivitet observerades för *Trichomonas vaginalis* observerades interferens (se nedan).

Den analytiska känsligheten för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 i närvaro av mikroorganismer utvärderades med samma panel som beskrivs i Tabel 32, som också spikades med en låg koncentration av HPV-infekterade SiHa-celler (1,6 celler per reaktion) och HPV-infekterade HeLa celler (0,3 celler/reaktion). Studiekriterierna för att bedöma effekten av närvaron av mikroorganismer på analysens sensitivitet baserades på positivitet. Förekomsten av mikroorganismerna störde inte genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 med undantag för *Trichomonas vaginalis* (TV). Interferens observerades med TV vid förekomst i koncentrationer högre än 3 x 10<sup>4</sup> celler/mL.

## Interferens

**Obs!** Analyser med potentiellt störande ämnen för genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 utfördes med Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen lanserades först på Tigris DTS System 2012. Under 2013 utökades indikationerna till att använda genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 på Panther System. Panther System är en alternativ, mindre instrumentplattform jämfört med Tigris DTS System. Båda systemen är avsedda att helt automatisera amplifierad nukleinsyreanalys av diagnostiska analyser. Utvalda analysprestandatester slutförda på Tigris DTS System utnyttjades för att stödja analysprestanda på Panther System.

Ämnena som beskrivs i Tabel 33 spikades individuellt i poolade ThinPrep-vätskecytologiprover spädda 1:2,9 i STM vid de koncentrationer som anges i tabellen. Alla substanser testades med genotypanalysen Aptima HPV 16 18/45 i närvaro och frånvaro av HPV-infekterade odlade celler (SiHa, 1,6 celler/reaktion och HeLa, 0,3 celler/reaktion). Interferens observerades med följande när det fanns i koncentrationer högre än de specificerade: glidmedel (innehållande polyquaternium 15) vid 1 % vikt/volym, antsvampkräm (innehållande tiokonazol) vid 0,03 % vikt/volym, mukus vid 0,3 % vikt/volym. v, intravaginala hormoner (innehållande progesteron) vid 1 % vikt/volym.

**Tabell 33:** Ämnen testade för möjlig interferens med Aptima HPV 16 18/45 genotypanalysen

Produktkategori	Produktmärke eller -typ	Högsta testade koncentration som inte stör analysen*
Vaginalt glidmedel	KY-vätska för naturlig känsla	10% v/v
	up & up (målvarumärke) personlig glidmedelsvätska	
	Astroglide**	1% V/V
Spermicid/spermiedödande gel	Vaginalt spermiedödande skum (VCF)	10% V/V
	Options Conceptrol vaginal spermiedödande gel	
Anti-svampkräm	up & up (målvarumärke) mikonazol 3	10% V/V
	Monistat 3-kombinationspaket	
	up & up (målvarumärke) tiokonazol 1	0,03% V/V
Rengöring	Summer's Eve-vaginalsköljning	10% v/v
	up & up (målvarumärke) vaginalsköljning	
Hygienspray för kvinnor	Summer's Eve spraydeodorant för kvinnor	10% V/V
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Mukus	Mucin från gris	0,3% V/V
Intravaginala hormoner	Estrace Vaginal Cream (östrogen)	10% V/V
	Crinone Cream (progesteron)	1% V/V
Helblod***	helblod	5% v/v
Leukocyter	leukocyter	1 x 10 <sup>7</sup> celler/ml
Glacial-tvättlösning med ättiksyra <sup>^</sup>	Glacial-ättiksyra + CytoLyt-lösning	2,6% v/v

\*koncentration i analysprovet; ThinPrep-vätskecytologiprov utspätt 1:2,9 i STM (jämförbart med prov som överförs till ett Aptima-provöverföringsrör)

\*\*Personligt glidmedel som innehåller Polyquaternium 15.

\*\*\*helblod störde analysen när det fanns i en testkoncentration på 10 % v/v

<sup>^</sup>Glacial-tvättlösning med ättiksyra framställs genom att blanda 1 del ättiksyra och 9 delar Cytolyt-lösning enligt angivelse i ThinPrep Systems användarhandledning.

## Referenser

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Besökt 22 mars 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.



## Kontaktinformation och revisionshistorik



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



Adress till australiensisk sponsor:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



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

For country-specific Technical Support and Customer Service email address and telephone number, visit [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

This product is intended for use only in the field of human *in vitro* diagnostics.

Allvarliga incidenter som inträffar i samband med produkten i Europeiska unionen ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där användaren och/eller patienten är etablerad.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep och Tigris är varumärken och/eller registrerade varumärken som tillhör Hologic, Inc. och/eller dess dotterbolag i USA och/eller andra länder.

SUREPATH and PREPSTAIN are trademarks of TriPath Imaging, Inc.

Andra varumärken som kan förekomma i denna bipacksedel tillhör respektive ägare.

Den här produkten omfattas eventuellt av ett eller flera USA-patent som anges på [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2007–2022 Hologic, Inc. Med ensamrätt.  
AW-22203-1601 Rev. 001  
2022-09

Revisionshistorik	Datum	Beskrivning
AW-22203 Rev. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skapade Aptima HPV-GT-analys, Bruksanvisning AW-22203 Rev. 001 baserad på AW-11504 Rev. 010 för efterlevnad av IVDR.</li> <li>• Uppdaterade faroangivelse för EU</li> <li>• Uppdaterade avsnitt för allmän information om avsedd användning, varningar och försiktighetsåtgärder, krav på lagring och hantering av reagenser, kvalitetskontroll, provtagning och förvaring, reagenser och material som tillhandahålls, material som krävs och finns tillgängligt separat och analysresultat för Panther System.</li> <li>• Uppdaterad tabell 18 och 19 från Aptima HPV 16 18/45 genotypanalys – klinisk prestanda av studie med avsnittet SurePath-vätskecytologiprover.</li> <li>• Uppdaterad kontaktinformation inklusive: EG-representant, CE-märkning, information om representant i Australien och teknisk support.</li> </ul>