

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

Käyttöohjeet
In vitro -diagnostiseen käyttöön
Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista

Yleistä tietoa	2
Käyttötarkoitus	2
Testin tiivistelmä ja selitys	2
Menetelmän toimintaperiaate	3
Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä	3
Varoitukset ja varotoimet	4
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset	6
Näytteiden kerääminen ja säilyttäminen	6
Panther System	8
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	8
Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen	10
Panther System -järjestelmän testausmenetelmä	11
Menetelmää koskevia huomautuksia	13
Laaduntarkastusmenettelyt	14
Testin tulkinta	16
Rajoitukset	17
Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: korkeariskisen HPV-mRNA:n esiintyvyys	18
Panther System -järjestelmän määrittämisen suorituskyky	19
Lähdeluettelo	49
Yhteystiedot ja versiohistoria	50

Yleistä tietoa

Käyttötarkoitus

Aptima™ HPV 16 18/45 genotype assay -määritys on nukleiinihappojen *in vitro* -monistustesti, jolla tunnistetaan kvalitatiivisesti ihmisen papilloomaviruksen (HPV) 16, 18 ja 45 E6/E7-viruslähetti-RNA (mRNA) kohdunkaulan näytteistä naisilta, joilla Aptima HPV -määritys antaa positiivisen tuloksen. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritys pystyy erottamaan HPV 16:n HPV 18:sta ja/tai HPV 45:stä, mutta se ei pysty erottamaan HPV 18:aa ja HPV 45:tä toisistaan.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritystä voidaan käyttää seuraavien näytetyyppien testaukseen Panther System -järjestelmällä: kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty ThinPrep™-papakoepulloihin, joissa on PreservCyt™-liuosta ja jotka on kerätty ennen papakokeen käsittelyä tai sen jälkeen, kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit -sarjalla, tai kohdunkaulan näytteet, jotka on kerätty SurePath-säilöntä nesteeseen.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritys on tarkoitettu käytettäväksi rutiininomaiseen kohdunkaulan syövän seulontaan. Naiset, jotka antavat positiivisen tai negatiivisen tuloksen HPV-tyyppien 16, 18 tai 45 osalta, pitää seulota tai heitä pitää seurata ammattitason lääketieteellisten ohjeiden, terveydenhuollon ammattilaisen seulontaa koskevan arvion, sairauskertomuksen ja muiden riskitekijöiden perusteella kohdunkaulan dysplasian ja syövän riskin arvioimiseksi.

Testin tiivistelmä ja selitys

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

HPV:n virusperimä on kaksijuosteinen pyöreä DNA ja pituudeltaan noin 7900 emäsparia. Perimällä on kahdeksan päällekkäistä avointa lukukehystä. Aikaisia (E) geenejä on kuusi, myöhäisiä (L) geenejä kaksi ja yksi kääntämätön pitkä kontrollialue. L1- ja L2-geenit koodaavat suuret ja pienet kapsidiproteiinit. Aikaiset geenit säätelevät HPV-viruksen replikointia. Korkean riskin HPV-genotyyppien E6- ja E7-geenit ovat tunnettuja onkogenejä. E6-/E7-geenien polysistronisesta mRNA:sta tulleet proteiinit muuttavat solun p53- ja retinoblastoomaproteiinin toimintoja, mikä johtaa solukierron tarkistusasteiden häiriintymiseen ja solun perimän instabiliteettiin.^{1,4}

Neljäätoista HPV-genotyyppiä pidetään patogeenisena tai korkeana riskinä kohdunkaulan taudin etenemiselle.⁵ Useat tutkimukset ovat yhdistäneet genotyypit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 taudin etenemiseen.^{2,6,7} Naisilla, joilla on yhtä näistä tyypeistä olevaa jatkuvaa infektiota, on suurempi riski sairastua vakavaan kohdunkaulan dysplasiaan tai kohdunkaulan syöpään.^{5,8}

Tutkimukset ovat osoittaneet, että erityyppiset korkean riskin HPV-genotyypit edustavat eritasoista riskiä vakavan dysplasian tai kohdunkaulan syövän kehittymiselle. Maailmanlaajuisesti HPV-tyypit 16, 18 ja 45 liitetään noin 80 %:iin kaikista invasiivisista kohdunkaulan syövästä.^{7,10} Näitä tyypejä löydetään 75 %:lla kaikista levyepiteelikarsinoomista, ja enemmistö (85 %) näistä infektiosta on tyyppiä 16. Adenokarsinoomien kyseessä ollen HPV-tyyppiä 16, 18 ja 45 esiintyy 80–94 %:lla kaikista tapauksista, ja melkein puolet näistä infektiosta ovat tyyppiä 18 ja 45.^{7,10} HPV-tyypin 18 esiintyvyyden kohdunkaulan syövän aikaisessa vaiheessa on raportoitu liittyvän huonoon ennusteeseen.¹¹ HPV-tyyppiä 18 ja 45 on raportoitu vähän syöpää edeltävissä leesioissa, mikä voi johtua piilossa olevista leesioista kohdunkaulakanavassa, johon kolposkooppisessa tutkimuksessa ei päästä.¹² HPV-tyypin 16 ja/tai 18 infektiota sairastavilla naisilla kumulatiivinen kohdunkaulan syövän kehittymisriski on 10-kertainen verrattuna taudin kehittymisriskiin muista korkean riskin tyypeistä johtuen.^{13,14,15}

Menetelmän toimintaperiaate

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritykseen kuuluu kolme päävaihetta, jotka tapahtuvat yhdessä putkessa: kohteen sieppaus, kohteen monistus transkriptiovälitteisellä monistuksella (Transcription-Mediated Amplification, TMA),¹⁶ ja monistustuotteiden (amplikoni) tunnistus hybridisaatiosuojelumäärityksellä (Hybridization Protection Assay, HPA).¹⁷ Määrityksessä on sisäinen kontrolli (Internal Control, IC), joka monitoroi nukleinihapon sieppausta, monistusta ja tunnistusta sekä käyttäjän tai instrumentin virhettä.

Näytteet kerätään tai siirretään putkeen, jossa on näytteesiirtoainetta (Specimen Transport Media, STM), joka hajottaa solut, vapauttaa mRNA:n ja suojaa sitä rappeutumiselta säilytyksen aikana. Kun Aptima HPV 16 18/45 genotype assay tehdään, kohde-mRNA eristetään näytteestä sieppausoligomeereillä, jotka on linkitetty magneettisiin mikrohiukkasiin. Sieppausoligomeerit sisältävät sekvenssejä, jotka täydentävät tiettyjä HPV:n mRNA:n kohdemolekyylien alueita, sekä deoksiadenosiinitähteitä sisältävän ketjun. Hybridisaatiovaiheen aikana sieppausoligomeerien sekvenssispesifiset alueet sitoutuvat HPV:n mRNA:n kohdemolekyyliin erityisalueisiin. Sieppausoligomeeri-kohde-kompleksi siepataan sitten liuoksesta alentamalla reaktion lämpötila huoneenlämpötilan tasolle. Tämä lämpötilan alentaminen mahdollistaa hybridisoinnin tapahtumisen poimintaoligomeerin deoksiadenosiinialueen ja magneettisiin hiukkasiin kovalenttisesti sitoutuneiden polydeoksitymidinimolekyylien välillä. Mikrohiukkaset, mukaan lukien niihin sitoutuneet siepatut HPV:n mRNA:n kohdemolekyyliä, vedetään reaktioputken sivuun magneettien avulla ja supernatantti aspiroidaan. Hiukkaset pestään, jotta saadaan poistettua jäljelle jäänyt näytematriisi, joka voi sisältää monistuksen estoaineita.

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

Amplikonin tunnistaminen tapahtuu HPA:n avulla käyttämällä yksiketjuisia nukleinihappokoettimia, joissa on amplikonia täydentäviä kemiluminesenssileimoja. Leimatut nukleinihappokoettimet hybridisoituvat erityisesti amplikoniin. Valintareagenssi erottaa hybridisoidut ja hybridisoitumattomat koettimet toisistaan inaktiivomalla hybridisoitumattomien koettimien leiman. Tunnistusvaiheen aikana leimatuista RNA-DNA-hybrideistä lähtevä valo mitataan fotonisignaaleina, joita kutsutaan suhteelliseksi valoyksiköiksi (Relative Light Units, RLU) luminometrissä. Lopulliset määritystulokset tulkitaan analyysin signaalin ja raja-arvon suhteen (signal-to-cutoff, S/CO) perusteella.

Sisäinen kontrolli (internal control, IC) lisätään jokaiseen reaktioon kohteen poimintareagenssin avulla. Sisäinen kontrolli (internal control, IC) monitoroi määrityksen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Kaksoiskineettinen määrittäminen (Dual Kinetic Assay, DKA) on menetelmä, jota käytetään HPV- ja IC-signaalien erottelemiseen.¹⁸ IC- ja HPV 16 -amplikoni tunnistetaan koettimilla, joissa on nopea valonsäteily (flasher). Kunkin reaktion IC-signaali erotetaan HPV 16 -signaalista valonsäteilyn suuruusluokan mukaan. HPV 18- ja 45 -spesifiset amplikonit tunnistetaan koettimilla, joiden valonsäteilyn kinetiikka on suhteellisesti hitaampi (glower).

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä (SSP) on saatavissa eurooppalaisesta lääkinnällisten laitteiden tietokannasta (Eudamed), jossa se on yhdistetty laitetunnisteisiin (UDI-DI-perustunniste). Voit etsiä SSP:n Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritykselle etsimällä sen seuraavan yksilöllisen peruslaitetunnisteen (BUDI) perusteella: **54200455DIAGAPHPVGTVK**.

Varoitukset ja varotoimet

- A. Diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.
- B. Ammattikäyttöön.
- C. Erityisiä instrumentteja koskevia lisävaroituksia ja varotoimia on *Panther- / Panther Fusion System -järjestelmän käyttöoppaassa*.

Laboratorioon liittyviä seikkoja

- D. Käytä vain toimitettuja tai määritettyjä kertakäyttöisiä laboratoriotarvikkeita.
- E. Käytä tavallisia laboratoriota koskevia varotoimia. Älä syö tai juo tai tupakoi määritetyillä työskentelyalueilla. Käytä kertakäyttöisiä, jauheettomia käsineitä, silmäsuojaimia ja laboratoriotakkeja näytteiden ja pakkauksen reagenssien käsittelyn aikana. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn jälkeen.
- F. **Varoitus: Ärsyttävä ja syövyttävä:** Vältä Auto Detect 2 -reagenssin kosketusta silmiin, ihoon ja limakalvoihin. Jos tämä neste joutuu kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, pese kyseinen kohta vedellä. Jos näitä nesteitä läikkyä, laimenna roiskeet vedellä ennen niiden pyyhkimistä.
- G. Työskentelypinnat, pipetit ja muut laitteet on desinfioidava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Katso lisätietoja kohdasta *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä*.

Näytteeseen liittyviä seikkoja


- H. Näytteen integriteetti varmistetaan ylläpitämällä oikeita lämpötilaolosuhteita näytteen kuljetuksen ja säilytyksen aikana. Näytteen stabiiliteettia ei ole arvioitu kuljetus- ja säilytysolosuhteissa muutoin kuin mitä suositellaan.
- I. Näytteen keräys-/siirtopakkauksiin ja putkiin merkityt viimeiset käyttöpäivät koskevat siirtopaikkaa eivätkä testauslaitosta. Näytteet, jotka on otettu/siirretty milloin tahansa ennen viimeistä käyttöpäivää, ovat valideja testausta varten edellyttäen, että ne on kuljetettu ja säilytetty tuoteselosteen mukaisesti siinäkin tapauksessa, että nämä viimeiset käyttöpäivät ovat umpeutuneet.
- J. Näytteet voivat olla tartuntavaarallisia. Noudata yleisiä varotoimia tämän määrityksen suorittamisen aikana. Laboratorion johtajan on määritettävä oikeanlaiset käsittely- ja hävitysmenetelmät. Tämän toimenpiteen saa suorittaa ainoastaan riittävän tartuntavaarallisten materiaalien käsittelykoulutuksen saanut henkilökunta.
- K. Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Varmista, että näytesäiliöt eivät koske toisiinsa, ja hävitä käytetyt materiaalit viemättä niitä avointen säiliöiden yli. Vaihda käsineet, jos ne koskevat näytteeseen.
- L. Nestettä voi valua putkien korkeista tietyissä olosuhteissa niitä puhkaistaessa. Katso lisätietoja kohdasta *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä*.
- M. ThinPrep-nestesytologia- ja Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT) -näytteet on hylättävä, jos keräyslaitte on jätetty näyteputkeen.
- N. SurePath-nestesytologianäytteet on hylättävä, jos keräyslaitetta ei ole injektiopullossa.

Analyysiin liittyviä seikkoja

- O. Säilytä reagenssit määritellyissä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen reagenssien käyttö saattaa vaikuttaa määrityksen suoritukseen.

- P. Vältä reagenssien mikrobi- ja ribonukleasikontaminaatiota.
- Q. Sarjaa ei saa käyttää sen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- R. Eri eränumeroilla varustettujen sarjojen määritysreagensseja tai kalibraattoreita ei saa vaihtaa, sekoittaa tai yhdistää keskenään.
- S. Aptima Assay Fluid -nesteet ja Auto Detect Reagent -reagenssit eivät ole osa Master-erää. Mitä tahansa erää voi käyttää.
- T. Määritysreagenssit on sekoitettava perusteellisesti, jotta saadaan tarkat määritystulokset.
- U. Käytettävissä kärjissä on oltava hydrofobiset tulpat.
- V. Eräät tämän sarjan reagenssit on merkitty vaara- ja turvallisuussymboleilla.

Huomautus: Vaarailmoitukset vastaavat EU:n käyttöturvallisuustiedotteiden luokituksia. Aluekohtaisia vaaraviestintätietoja on kohdan Safety Data Sheet Library (käyttöturvallisuustiedotekirjasto) aluekohtaisessa käyttöturvallisuustiedotteessa, osoite www.hologicsds.com. Lisätietoja merkinnöistä on merkkien selitteessä osoitteessa www.hologic.com/package-inserts.

EU:n vaaratiedot	
	<p>Valintareagenssi BOORIHAPPO 1–5 %</p> <p>VAROITUS H315 – Ärsyttää ihoa</p>
–	<p>Target Capture Reagent (kohteen poimintareagenssi) HEPES 5–10 % EDTA 1–5 % LITIUIMHYDROKSIDIMONOHYDRAATTI 1–5 %</p> <p>–</p> <p>H412 – Haitallista vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
–	<p>Monistusreagenssi HEPES 25–30 %</p> <p>–</p> <p>H412 – Haitallista vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
–	<p>Entsyymireagenssi HEPES 1–5 %</p> <p>–</p> <p>H412 – Haitallista vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
–	<p>Koetinreagenssi LAURYYLISULFAATTILITIUMSUOLA 35–40 % MERIPIHKAHAPPO 10–15 % LITIUIMHYDROKSIDIMONOHYDRAATTI 10–15 %</p> <p>–</p> <p>H412 – Haitallista vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>

Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset

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

- A. Seuraavia reagensseja säilytetään 2–8 °C:ssa (jääkaapissa) niiden vastaanottamisen jälkeen:
- HPV 16 18/45 -monistusreagenssi
 - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi
 - HPV 16 18/45 -koetinreagenssi
 - Sisäisen kontrollin (internal control, IC) HPV 16 18/45 -reagenssi
 - Positiiviset HPV 16 18/45 -kalibraattorit ja negatiiviset HPV 16 18/45 -kalibraattorit
- B. Seuraavia reagensseja säilytetään 15–30 °C:ssa (huoneenlämmössä):
- HPV 16 18/45 -monistusreagenssin sekoitusliuos
 - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssin sekoitusliuos
 - HPV 16 18/45 -koetinreagenssin sekoitusliuos
 - HPV 16 18/45 -kohteen poimintareagenssi
 - HPV 16 18/45 -valintareagenssi
- C. Seuraavat reagenssit ovat stabiileja 30 päivän ajan, kun niitä säilytetään 2–8 °C:ssa uudelleenliuotuksen jälkeen:
- HPV 16 18/45 -monistusreagenssi
 - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi
 - HPV 16 18/45 -koetinreagenssi
- D. Kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR) on stabiili 30 päivän ajan, kun sitä säilytetään 15–30 °C:ssa. Älä säilytä sitä jääkaapissa.
- E. Hävitä kaikki käyttämättömät liuotetut reagenssit ja wTCR 30 päivän kuluttua tai kun pääerän viimeisen käyttöpäivän jälkeen, kumpi tapahtuukin ensin.
- F. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen reagenssit ovat stabiilit kumulatiivisesti 72 tunnin ajan, kun niitä säilytetään Panther System -järjestelmässä.
- G. Koetinreagenssi ja sekoitettu koetinreagenssi ovat valoherkkiä. Säilytä reagenssit valolta suojattuina.
- H. **Reagensseja ei saa jäädyttää.**

Näytteiden kerääminen ja säilyttäminen

- A. Näytteiden kerääminen ja käsitteleminen

ThinPrep-nestesytologianäytteitä

- Kerää kohdunkaulanäytteet ThinPrep-papakoeinjektiopulloihin, joissa on PreservCyt-liuosta, harjamaisella tai sytoharja-/spaattelikeräyslaitteilla valmistajan ohjeiden mukaan.
- Ennen ThinPrep 5000 Processor-, ThinPrep 5000 Processor with Autoloader (automaattisella näytteenasettimella varustettu ThinPrep 5000 -käsittelylaite)- tai ThinPrep Genesis Processor -järjestelmällä käsittelyä tai sillä käsittelyn jälkeen: siirrä 1 ml:n ThinPrep-nestesytologianäyte Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima Specimen Transfer Kit -sarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

SurePath-nestesytologianäytteet

1. Kerää SurePath-nestesytologianäyte SurePath-papakokeen ja/tai PrepStain System -järjestelmän käyttöohjeiden mukaan.
2. Siirrä SurePath-nestesytologianäyte Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima Specimen Transfer Kit -sarjan tuoteselosteen mukaan.

Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -sarjan näytteet

Kerää näytteet CSCT-sarjan käyttöohjeiden mukaan.

B. Kuljettaminen ja säilyttäminen ennen testausta

ThinPrep-nestesytologianäytteet

1. ThinPrep-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2–30 °C.
2. Näytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 105 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä ThinPrep-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2–30 °C:ssa, ja enintään 30 päivää yli 8 °C:n lämpötilassa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä ThinPrep-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
5. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, ThinPrep-nestesytologianäytettä tai näytteensiirtoputkeen laimennettua ThinPrep-nestesytologianäytettä voidaan säilyttää -20...-70 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

SurePath-nestesytologianäytteet

1. SurePath-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2–25 °C.
2. Näytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 7 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä SurePath-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2–25 °C:ssa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä SurePath-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2–25 °C:ssa enintään 7 päivää.
5. Siirretyt SurePath-näytteet on käsiteltävä Aptima-siirtonesteellä ennen testaamista Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksellä. Käsitellyjä näytteitä voi säilyttää 2–8 °C:ssa enintään 17 päivän ajan ennen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksellä testaamista. Katso lisätietoja näytteenottosarjan pakkausselosteesta.

Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -sarjan näytteet

1. Kuljeta ja säilytä näytteitä 2–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
2. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, näytteensiirtosarjan näytteitä voidaan säilyttää vähintään -20...-70 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

C. Näytteiden säilyttäminen testauksen jälkeen

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

Huomautus: Näytteet täytyy lähettää soveltuvien paikallisten, kansallisten ja kansainvälisten kuljetusmääräyksien mukaisesti.

Panther System

Toimitetut reagenssit ja materiaalit

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, 100 testiä, (3 laatikkoa) luettelonro 303236

Kalibraattoreita voi hankkia erikseen. Erilliset laatikkojen luettelonumerot ovat seuraavassa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen jääkaappilaatikko
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
A	HPV 16 18/45 -monistusreagenssi <i>Ei-infektiivat nukleiinihapot kuivattuina puskuriliuoksessa, joka sisältää alle 5 % täyteainetta.</i>	1 injektiopullo
E	HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattuina HEPES-puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 10 % täyttereagenssia.</i>	1 injektiopullo
P	HPV 16 18/45 -koetinreagenssi <i>Ei-tartuntavaarallisia kemiluminenssi-DNA-koettimia (< 500 ng/injektiopullo), kuivattu sukkinaattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää < 5 % puhdistusainetta.</i>	1 injektiopullo
IC	Sisäisen kontrollin (internal control, IC) HPV 16 18/45 -reagenssi <i>Ei-tartuntavaarallista RNA-transkriptia puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää < 5 % puhdistusainetta.</i>	1 injektiopullo

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen huoneenlämpötilalaatikko
(säilytä 15–30°C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
AR	HPV 16 18/45 -monistusreagenssin sekoitusliuos <i>Vesipitoinen säilöntäaineita sisältävä liuos.</i>	1 injektiopullo
ER	HPV 16 18/45 -entsyymireagenssin sekoitusliuos <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta ja glyserolia.</i>	1 injektiopullo
PR	HPV 16 18/45 -koetinreagenssin sekoitusliuos <i>Suksinaattipuskuroitu liuos, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 injektiopullo
S	HPV 16 18/45 -valintareagenssi <i>600 mM boraattipuskuroitu, pinta-aktiivista ainetta sisältävä liuos.</i>	1 injektiopullo
TCR	HPV 16 18/45 -kohteen poimintareagenssi <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää kiinteän faasin ja poimintaoligomeerejä (< 0,5 mg/ml).</i>	1 injektiopullo
	Sekoituskaulukset	3
	Pääerän viivakoodiarkki	1 arkki

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen kalibraattorilaatikko (luettelonro 303235)
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
PCAL1	HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 1 <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 18 in vitro -transkriptia 750 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuksessa, joka sisältää < 5 % puhdistusainetta.</i>	5 injektiopulloa
PCAL2	HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 2 <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 16 in vitro -transkriptia 1000 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuksessa, joka sisältää < 5 % puhdistusainetta.</i>	5 injektiopulloa
NCAL	HPV 16 18/45 negatiivinen kalibraattori <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää < 5 % puhdistusainetta.</i>	5 injektiopulloa

Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen

Huomautus: Hologeilta saatavissa oleville materiaaleille on annettu tuotenumerot, ellei toisin ole määritetty.

	Tuotenro nro
Panther System	303095
Panther-ajosarja	303096
<i>Aptima Assay Fluids Kit -pakkaus</i> (<i>Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid ja Aptima Oil Reagent</i>)	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Moniputkiyksiköt (MTU:t)</i>	104772-02
<i>Panther Waste Bag Kit -jätepussipakkaus</i>	902731
<i>Panther-jäteastian kansi</i>	504405
Kärjet, 1 000 µl, sähköä johtavia, nesteen tunnustavia ja kertakäyttöisiä <i>Kaikki tuotteet eivät ole saatavina kaikilla alueilla. Aluekohtaiset tiedot saa omalta valmistajan edustajalta.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima-näytteeniirtosarja	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit – tulostettava	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit	302657
Puhkaistavat Aptima-korkit	105668
Vaihdettavat korkit, joita ei voi läpäistä	103036A
Varakorkit 100 testin sarjalle:	
<i>Monistus- ja koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	<i>CL0041</i>
<i>Entsyymireagenssin sekoitusliuos</i>	<i>CL0041</i>
<i>TCR ja valintareagenssi</i>	<i>501604</i>
Valkaisuaine, 5–8,25-prosenttinen (0,7–1,16 M) natriumhypokloriittiliuos	–
Kertakäyttöiset, jauheettomat käsiaineet	–
Muovitaustaiset laboratoriopöydän suojuukset	–
Nukkaamattomat liinat	–
Pipetoija	–
Aptima-siirtonestetarvikesarja (vain SurePath-näytteille)	303658
Valinnaiset materiaalit	
	<u>Tuotenro</u>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

Panther System -järjestelmän testausmenetelmä

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

A. Työskentelyalueen valmistelu

Puhdista työskentelypinnat, joissa reagenssit ja näytteet valmistellaan. Pyyhi työskentelypinnat 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen koskea pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua. Peitä pöytäpinta, jolla reagenssit ja näytteet valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla imukykyisillä työpöytäpeitteillä.

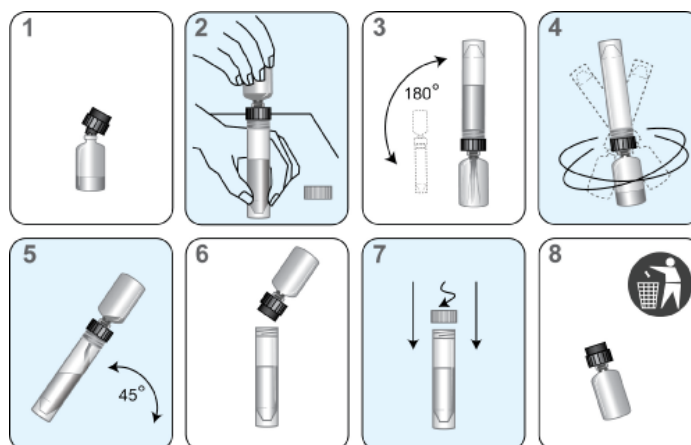
B. Uuden tarvikesarjan reagenssin valmistelu

Huomautus: Reagenssin sekoitus on tehtävä ennen minkään töiden aloittamista Panther System -järjestelmälle.

1. Sekoita monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä kylmäkuivatun reagenssin pullot sekoitusliuoksen kanssa. Jos sekoitusliuoksia säilytetään jääkaapissa, anna niiden lämmetä huoneenlämpöön ennen käyttöä.
 - a. Käytä jokaista sekoitusliuosta kylmäkuivatun reagenssinsa kanssa. Varmista, että sekoitusliuoksella ja reagenssilla on täsmäyvät etiketin värit ennen sekoituskauluksen kiinnittämistä.
 - b. Tarkista pääerän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia reagensseja.
 - c. Avaa kylmäkuivatun reagenssin injektiopullo ja aseta sekoituskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 1, vaihe 1).
 - d. Avaa täsmäävä sekoitusliuos ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työskentelypinnalle.
 - e. Pidä liuospulloa pöydällä ja aseta liuotuskauluksen toinen pää pitävästi pulloon (Kuva 1, vaihe 2).
 - f. Käännä koottuja pulloja hitaasti. Anna liuoksen valua pullosta lasiseen injektiopulloon (Kuva 1, vaihe 3).
 - g. Pyörittele liuosta varovasti pullossa, jotta liuos sekoittuu perusteellisesti. Vältä vaahdon muodostumista pullon heiluttamisen aikana (Kuva 1, vaihe 4).
 - h. Odota, jotta kylmäkuivattu reagenssi valuu liuokseen, ja käännä pulloja uudelleen kallistaen ne 45° kulmaan, mikä estää vaahdon muodostumista (Kuva 1, vaihe 5). Anna kaiken nesteen valua takaisin muovipulloon.
 - i. Poista sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 1, vaihe 6).
 - j. Aseta korkki takaisin muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja liuotuspäivä etikettiin (Kuva 1, vaihe 7).
 - k. Hävitä sekoituskaulus ja injektiopullo (Kuva 1, vaihe 8).

Varoitus: Vältä vaahdon muodostumista sekoittaessasi reagensseja. Vaahto estää Panther System -järjestelmän pinnantason tunnistuksen toiminnan.

Huomautus: Sekoita monistus-, entsyymi-, koetin- ja valintareagenssit perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia varovasti ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.



Kuva 1. Panther System -järjestelmän sekoitusprosessi

2. Valmistelevä käytettävä kohteen poimintareagenssi (wTCR):
 - a. Aseta pareiksi pullot, joissa on yhdenmukaiset TCR ja IC.
 - b. Tarkista reagenssierän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia sarjan reagensseja.
 - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työskentelypinnalle.
 - d. Avaa IC-pullo ja kaada koko pullon sisältö TCR-pulloon. On täysin normaalia, että IC-pulloon jää pieni määrä nestettä.
 - e. Aseta TCR-pulloon korkki ja sekoita sen sisältö heiluttamalla sitä kevyesti. Vältä vaahdon muodostumista heiluttamisen aikana.
 - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
 - g. Hävitä IC-pullo ja korkki.
 - h. wTCR-reagenssiin voi muodostua sakkaa, joka voi tuottaa virheellisiä tuloksia määränvarmistusvirheiden vuoksi. Sakan voi liuottaa lämmittämällä wTCR-reagenssia 42–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR:n tasapainottua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Älä käytä, jos sakka ei häviä.
3. Valmistelevä valintareagenssi
 - a. Tarkista reagenssierän viivakoodiarkin eränumero ja varmista, että se kuuluu sarjaan.
 - b. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa ± 1 °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Älä käytä, jos sakka tai sameus ei häviä.

Huomautus: Sekoita kaikki reagenssit perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.

- C. Reagenssin valmistus aiemmin sekoitettujen reagenssien tapauksessa
 1. Aiemmin sekoitettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on lämmitettävä huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen määrittämisen aloittamista.
 2. Jos sekoitettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei liukene liuokseen huoneenlämmössä, lämmitä enintään 60 °C:n lämpötilassa 1–2 minuutin ajan. Älä käytä, jos sakkaa tai sameutta esiintyy.
 3. Jos wTCR sisältää sakkaa, lämmitä wTCR:ää 42–60 °C:ssa enintään 90 minuutin ajan. Anna wTCR:n tasapainottua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Älä käytä, jos sakka ei häviä.

4. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa ± 1 °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Älä käytä, jos sakka tai sameus ei häviä.
5. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia varovasti ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.
6. Älä täytä vajaita reagenssipulloja. Panther System -järjestelmä tunnistaa ja hylkää liian täydet pullot.

D. Näytteiden käsittely

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

Huomautus: Jos vaiheen 3 ohjeita ei noudateta, nestettä voi vuotaa näyteputken korkista.

E. Järjestelmän valmistelu

Valmistele järjestelmä *Panther- / Panther Fusion System -järjestelmän käyttöoppaan* ja alla olevan *Menetelmää koskevia huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaisesti. Varmista, että käytetyt reagenssitelineet ja TCR-sovittimet ovat sopivankokoisia.

Menetelmää koskevia huomautuksia

A. Kalibraattorit

1. Negatiivisesta kalibraattorista ja kustakin positiivisesta kalibraattorista tarvitaan kaksi replikaattia, jotta ne toimivat kunnolla HPV 16 18/45 genotype assay -määritysohjelmiston kanssa Panther System -järjestelmässä. Kunkin kalibraattorin yksi injektio pullo voidaan asettaa mihin tahansa telineen paikkaan näyteosion kaistalla Panther System -järjestelmässä. Näytteiden pipetointi aloitetaan, kun toinen seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
 - a. Panther System -järjestelmä prosessoi parhaillaan positiivista ja negatiivista kalibraattoria.
 - b. Kalibraattoreiden validit tulokset rekisteröityvät Panther System -järjestelmään.
2. Kun kalibraattoriputket on pipetoitu ja niitä käsitellään tietyllä reagenssisarjalla, näytteet voidaan ajaa asiaankuuluvan määritysreagenssipakkauksen kanssa viimeistään 24 tunnin kuluessa, jos:
 - a. Kalibraattorit eivät ole valideja.
 - b. Liittyvä määritysreagenssipakkaus on poistettu Panther System -järjestelmästä.
 - c. Liittyvä määritysreagenssipakkaus on ylittänyt sen stabiiliteettirajoitukset.
3. Jos kalibraattoriputkesta yritetään pipetoida enemmän kuin kaksi replikaattia, seurauksena voi olla virheitä riittämättömän tilavuuden vuoksi.

B. Lämpötila

Huoneenlämmöksi on määritetty 15–30 °C:n lämpötila.

C. Käsineiden jauhe

Kuten kaikkien reagenssijärjestelmien tapauksessa, tiettyjen käsineiden liian suuret jauhemäärät voivat aiheuttaa avattujen putkien kontaminoitumisen. Siksi suosittelemme jauheettomia käsineitä.

Laaduntarkastusmenettelyt

A. Ajon kelvollisuusehdot

Ohjelmisto määrittää automaattisesti ajon kelvollisuuden. Ohjelmisto merkitsee ajon epäkelvoksi, jos jokin seuraavista havaitaan:

- Enemmän kuin yksi invalidi negatiivisen kalibraattorin replikaatti.
- Enemmän kuin yksi invalidi positiivisen kalibraattorin 1 replikaatti.
- Enemmän kuin yksi invalidi positiivisen kalibraattorin 2 replikaatti.
- Enemmän kuin yksi 6 invalidista kalibraattorin replikaatista yhdistetty.

Käyttäjä saattaa pilata ajon, jos analyysin suorittamisen aikana havaitaan ja dokumentoidaan teknisiä, käyttäjään tai laitteeseen liittyviä ongelmia.

Invalidi ajo on toistettava. Keskeytetyt ajot on toistettava.

B. Kalibraattorin hyväksyntäehdot

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

	Panther System
Negatiivinen kalibraattori	
18/45 RLU	≥ 0 ja $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 300\ 000$ RLU
Positiivinen kalibraattori 1	
18/45 RLU	$\geq 800\ 000$ ja $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
Positiivinen kalibraattori 2	
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ ja $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

C. IC:n raja-arvo

IC:n raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien IC/16-analyttisignaalista.

$$\text{IC:n raja-arvo} = 0,5 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen IC/16:n RLU-arvo}]$$

D. Analyytin 16 raja-arvo

HPV 16:n analyytin raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien sekä validien positiivisen kalibraattorin 2 replikaattien IC/16 RLU -signaalista.

$$\text{Analyytin 16 raja-arvo} = 2 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen IC/16:n RLU-arvo}] + 0,1 \times [\text{validien positiivisen kalibraattorin 2 replikaattien keskimääräinen IC/16:n RLU-arvo}]$$

E. Analyytin 18/45 raja-arvo

HPV 18/45:n analyytin raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien sekä validien positiivisen kalibraattorin 1 replikaattien 18/45 RLU -signaalista.

$$\text{Analyytin 18/45 raja-arvo} = 1 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen 18/45:n RLU-arvo}] + 0,18 \times [\text{validien positiivisen kalibraattorin 1 replikaattien keskimääräinen 18/45:n RLU-arvo}]$$

F. Analyytin 16 signaali-raja-arvosuhde (S/CO)

HPV 16:n analyytin S/CO määritetään testinäytteen IC/16 RLU -signaalin ja ajon analyytin 16 raja-arvon perusteella.

$$\text{Analyytin 16 S/CO} = \frac{\text{testinäytteen IC/16 RLU}}{\text{analyytin 16 raja-arvo}}$$

G. Analyytin 18/45 signaali-raja-arvosuhde (S/CO)

HPV 18/45:n analyytin S/CO määritetään testinäytteen 18/45 RLU -signaalin ja ajon analyytin 18/45 raja-arvon perusteella.

$$\text{Analyytin 18/45 S/CO} = \frac{\text{testinäytteen 18/45 RLU}}{\text{analyytin 18/45 raja-arvo}}$$

Testin tulkinta

Analyysiohjelmisto määrittää testitulokset automaattisesti. Testitulokset voivat olla seuraavia: HPV 16 ja HPV 18/45 molemmat negatiivisia, HPV 16 negatiivinen ja HPV 18/45 positiivinen, HPV 16 positiivinen ja HPV 18/45 negatiivinen, HPV 16 ja HPV 18/45 molemmat positiivisia tai invalidit seuraavassa taulukossa kuvattujen IC RLU- ja S/CO-suhteiden mukaan. Testitulos voi olla invalidi myös muiden parametrien (esim. poikkeava käyrän muoto) ollessa normaaliin odotettujen vaihteluvälien ulkopuolella. Invalidit testitulokset on testattava uudelleen.

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

Huomautus: Invalidia laimennettua näytettä ei saa laimentaa. Jos laimennettu näyte antaa invalidin tuloksen, potilaalta on otettava uusi näyte.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen tulos	Ehdot
Negatiivinen - 16 Negatiivinen - 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq IC-raja-arvo ja HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Negatiivinen - 16 Positiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 ja HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Positiivinen - 16 Negatiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 ja IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Positiivinen - 16 Positiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 ja IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 ja HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Invalid (Invalidi)	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 ja IC/HPV 16 RLU $<$ IC-raja-arvo tai IC/HPV 16 RLU $>$ 4 000 000 tai HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

Rajoitukset

- A. Muita kuin käyttötarkoituksessa mainittuja näytetyyppejä ei ole arvioitu.
- B. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen suorituskykyä ei ole arvioitu HPV-rokotuksen saaneilla henkilöillä.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritystä ei ole arvioitu epäilyissä seksuaalisissa hyväksikäyttötapauksissa.
- D. HPV-infektion esiintyvyys populaatioissa voi vaikuttaa suorituskykyyn. Positiiviset prediktiiviset arvot laskevat testattaessa sellaisia populaatioita, joissa esiintyvyys on alhaista, tai henkilöitä, joilla ei ole infektioriskiä.
- E. Sellaisten ThinPrep-nestesytologianäytteiden, joita jää alle 1 ml sen jälkeen, kun ThinPrep-papakoelevy on valmisteltu, katsotaan olevan riittämättömiä Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritystä varten.
- F. Testituloksiin voivat vaikuttaa epäasiallinen näytteenotto, säilytys tai näytteen käsittely.
- G. Sisäinen kontrolli monitoroi määrityksen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Sitä ei ole tarkoitettu kontrolloimaan kohdunkaulanäytteen riittävyttä.
- H. Negatiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen tulos ei sulje pois sytologisten poikkeavuuksien mahdollisuutta eikä tulevaa tai piilevää CIN2-, CIN3- tai syöpämahdollisuutta.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen tulokset ovat kvalitatiivisia. Tästä syystä positiivisen määrityssignaalin suuruuden ja näytteen mRNA-tason välillä ei voida olettaa olevan korrelaatiota.
- J. Korkean riskin HPV:n (tyypit 16, 18 ja 45) mRNA:n tunnistaminen riippuu näytteessä olevasta kopiomäärästä, ja siihen voivat vaikuttaa näytteenottomenetelmät, potilastekijät, infektion vaihe ja haittaavien aineiden esiintyvyys.
- K. HPV-infektio ei ole osoitus sytologisesta vahvasta levyepiteelivauriosta (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) tai piilevästä vahvasta kohdunkaulan intraepiteliallisesta neoplasiasta (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), eikä se viittaa pidemmälle edenneeseen kohdunkaulan syövän esiasteeseen (CIN2, CIN3) tai syövän kehittymiseen. Useimmille yhteen tai useampaan korkean riskin HPV-tyyppiin infektoituneille naisille ei kehity CIN2- tai CIN3-tason esiastetta tai syöpää.
- L. Seuraavat voivat haitata määrityksen suorituskykyä, kun niitä esiintyy määritettyjä pitoisuuksia suuremmissa määrissä: emätinliukastusaineet (jotka sisältävät polykvaterniumia-15) - 1 % w/v, antifungaalinen voide (joka sisältää tiokonatsolia) - 0,03 % w/v, lima - 0,3 % w/v, emättimensisäiset hormonit (jotka sisältävät progesteronia) - 1 % w/v, Trichomonas vaginalis - 3×10^4 solua/ml.
- M. Korkeat HPV 45 -pitoisuudet voivat vähentää Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen kykyä tunnistaa HPV 16:n esiintyvyys alhaisilla tasoilla.
- N. Muiden mahdollisten muuttujien vaikutusta, kuten emätinvuoto, tamponien käyttö jne., ja näytteenottoon liittyvien muuttujien vaikutusta ei ole arvioitu.
- O. Tätä laitetta saa käyttää vain Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen käyttöön koulutettu henkilökunta.
- P. Näytteiden ristikontaminaatio voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen ei-kliniisissä tutkimuksissa määritetty jäämäprosentti Panther System -järjestelmällä oli 0,19 %.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määritystä on tulkittava yhdessä muiden klinikon käytettävissä olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen avulla.

Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: korkeariskisen HPV-mRNA:n esiintyvyys

Korkean riskin HPV-infektion esiintyvyys vaihtelee laajasti ja siihen vaikuttavat useat eri tekijät, joista suurin on ikä. Monissa tutkimuksissa on tutkittu HPV:n esiintyvyyttä HPV DNA:n tunnistuksen määrittämänä, mutta harvat tutkimukset raportoivat esiintyvyyttä HPV:n onkogeenisen mRNA:n tunnistuksen perusteella. Naisia useista eri kliinisistä tutkimuspaikoista (n = 18), jotka edustivat laajaa maantieteellistä jakautumaa ja monipuolista populaatiota (10 osavaltiota Yhdysvalloissa), otettiin mukaan prospektiiviseen kliiniseen CLEAR-tutkimukseen, jossa arvioitiin 14 korkean riskin HPV-tyypin tunnistavaa Aptima HPV assay -määrittystä. Panther System -järjestelmällä ja Aptima HPV assay -määrittelyllä CLEAR-tutkimuksessa saadut naisten positiiviset tulokset arvioitiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä ja Panther System -järjestelmällä erillisessä kliinisessä tutkimuksessa kolmessa tutkimuspaikassa. HPV-tyyppien 16, 18/45 esiintyvyys samoin kuin muiden kliinisessä tutkimuksessa Aptima HPV assay -määrittelyllä ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä Panther System -järjestelmässä havaitun 11 korkean riskin HPV-tyypin esiintyvyys luokiteltiin yleensä, ikäryhmittäin ja testauspaikan mukaan. Panther System -järjestelmällä saadun Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivinen tulos osoitti, ettei mitään 14:stä korkean riskin HPV-tyypistä ollut läsnä, ja ne määritettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn negatiivisiksi tuloksiksi Panther System -järjestelmässä analyysitarkoituksia varten. Tulokset esitetään taulukossa Taulukko 1 ASC-US-populaation (merkitykseltään määrittämätön levyepiteelisolukon muutos eli atypia) ja NILM-populaation (negatiivinen intraepiteeliaalisen leesio tai maligniteetin osalta) osalta.

Taulukko1: Korkean riskin HPV-mRNA:n esiintyvyys populaatioissa ikäryhmän, testauspaikan ja yhdistettyjen tulosten mukaan

	Positiivisten tulosten % (x/n)							
	ASC-US-populaatio (≥ 21 vuotta)				NILM-populaatio (≥ 30 vuotta)			
	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muuta HR* Pos	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muuta HR* Pos
All (Kaikki)	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)
Ikäryhmä (vuotta)								
21–29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	–	–	–	–
30–39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	< 0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
Testauspaikka**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	< 0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

E/S = ei soveltu, HR = korkea riski, Pos = positiivinen

Huomautus: Naisille, jotka saivat Panther System -järjestelmällä Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisen tuloksen, määritettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn negatiivinen tulos Panther System -järjestelmässä analyysitarkoituksia varten.

* HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68

** NILM-populaatioissa kaikkia tutkittavia, joille Aptima HPV assay -määrittely antoi negatiivisen tuloksen Panther System -järjestelmässä, ei testattu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä Panther System -järjestelmässä. Analyysissä testauspaikan mukaan näiden naisten tulokset määritettiin satunnaisesti yhteen kolmesta testauspaikasta.

Panther System -järjestelmän määrittelyn suorituskyky

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay julkaistiin ensin Tigris DTS System -järjestelmässä vuonna 2012. Vuonna 2013 käyttötarkoituksia laajennettiin, jotta Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyä voitiin käyttää Panther System -järjestelmässä. Panther System on vaihtoehtoinen, Tigris DTS System -järjestelmää pienempi instrumenttialusta. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määrittelyiden täysin automaattiseen monistettujen nukleinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS System -järjestelmällä suoritettuja määrittelyn suorituskykytestejä käytettiin Panther System -järjestelmän suorituskyvyn tukena.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen tutkimusasetelma ThinPrep-nestesyttologianäytteillä

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay arvioitiin käyttämällä lähetesyttologianäytteitä, jotka otettiin suostumuksensa antaneilta naisilta prospektiivisen, kliinisen CLEAR-monikeskustutkimuksen aikana Yhdysvalloissa.

CLEAR-tutkimus – lähtötilanteen arviointi

CLEAR-tutkimuksessa määritettiin Tigris DTS System -järjestelmällä testatun Aptima HPV assay -määrittelyn kliinistä suorituskykyä kohdunkaulan intraepiteeliaalisen neoplasian tason 2 tai vakavamman kohdunkaulan taudin (\geq CIN2) tunnistamisessa. CLEAR-tutkimus sisälsi lähtötilanteen arvioinnin ja 3 vuoden seuranta-arvioinnin. Naiset otettiin joko ASC-US-tutkimusryhmään tai NILM-tutkimusryhmään kohdunkaulan syövän rutiiniseulonnan ThinPrep-lähetenesytologiatulosten perusteella. ASC-US-tutkimuspopulaatiossa oli 21-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli ASC-US-sytologiatuloksia, ja NILM-tutkimuspopulaatiossa oli 30-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli NILM-sytologiatuloksia.

Tutkimuksessa analysoitiin naisia 18 kliinisestä tutkimuspaikasta, pääasiassa synnytys- ja naistentautiklinikoilta laajalta maantieteellisestä alueelta ja monipuolisesta populaatiosta. Lähtötilanteessa jäljelle jääneet lähetesyttologianäytteet testattiin sekä Aptima HPV assay -määrittelyllä Tigris DTS System -järjestelmässä että FDA:n hyväksymällä HPV DNA -testillä. Nämä näytteet jaettiin sitten alikvootteihin, jotka arkistoitiin ja joita säilytettiin -70 °C:n lämpötilassa, kunnes ne testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä Panther System -järjestelmässä Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliinisessä tutkimuksessa.

Kaikki ASC-US-tutkimuksen naiset lähetettiin kolposkopiaan huolimatta Aptima HPV assay -määrittelyllä Tigris DTS System -järjestelmässä saaduista ja FDA:n hyväksymällä HPV DNA -testillä saaduista tuloksista. Kohdunkaulansisäinen kaavintanäyte (Endocervical Curettage, ECC) ja kohdunkaulan koepalabiopsia (1 biopsia kustakin 4 neljänneksestä) otettiin. Jos leesio oli näkyvä, siitä otettiin koepala (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti) ja neljänneksistä ilman näkyvää leesiota otettiin biopsia levy- ja lieriöepiteelin yhtymäkohdasta (satunnainen menetelmä).

NILM-tutkimuksessa Aptima HPV assay -määrittelyssä Tigris DTS System -järjestelmässä ja/tai FDA:n hyväksymässä HPV DNA -testissä positiiviset naiset sekä satunnaisesti valitut naiset, joiden tulokset olivat negatiiviset kummassakin määrittelyssä, lähetettiin kolposkopiaan lähtöarvon arviointia varten. ECC-biopsia otettiin kustakin kolposkopiaan osallistuneesta naisesta. Koepalabiopsia otettiin vain näkyvistä leesioista (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti).

Taudin tila määritettiin yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin perusteella, jossa vähintään 2 asiantuntijapatologia olivat samaa mieltä. Asiantuntijapatologit sokkoutettiin naisten HPV- ja sytologiatilan osalta sekä toistensa histologiadiagnoosien osalta. Jos 3 patologia olivat eri mieltä, kaikki 3 patologia tutkivat levyjä monipäisellä mikroskoopilla saavuttaakseen yksimielisyyden. Tutkijat, klinikot ja naiset sokkoutettiin HPV-testitulosten osalta, kunnes kolposkopiakäynti oli tehty, havaintovääritysten välttämiseksi.

Lähtötilanteessa Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen suorituskyky Panther System -järjestelmässä \geq CIN2:n ja kohdunkaulan intraepiteeliaalisen neoplasian tason 3 tai vakavamman kohdunkaulan taudin (\geq CIN3) tunnistamisessa arvioitiin suhteessa lähtötilanteessa määritettyyn kohdunkaulan taudin tilaan.

CLEAR-tutkimus – seuranta-arviointi

NILM-tutkimukseen osallistuvat 14 kliinisen tutkimuspaikan naiset olivat kelpollisia osallistumaan 3 vuotta kestäväan tutkimuksen seurantavaiheeseen, jos i) he olivat käyneet kolposkopiakäynnillä lähtötilanteessa ja jos heillä ei ollut \geq CIN2 tai ii) he eivät käyneet kolposkopiakäynnillä lähtötilanteessa. Tutkimuksen seurantavaihe koostui vuosittaisista käynneistä. Näillä käynneillä kultakin naiselta otettiin kohdunkaulanäyte, ja osa naisista testattiin myös FDA:n hyväksymällä HPV-testillä. ASC-US-tuloksen tai vakavamman sytologiatuloksen seurantavaiheessa saaneet naiset lähetettiin kolposkopiaan, jossa käytettiin samoja biopsia- ja histologisia tutkimustoimenpiteitä kuin lähtötilanteen arvioinnissa. Kohdunkaulan taudin tila seurantakäynnillä katsottiin ”negatiiviseksi” NIML-sytologian perusteella, tai naisilla, joilla oli epänormaalit sytologiatestitulokset, normaalin tai CIN1-tuloksen perusteella yksimielisen histologisen asiantuntijaneelin mukaan. Naisten, joilla havaittiin \geq CIN2 seurantajakson aikana, katsottiin päättäneen seurannan, eivätkä he osallistuneet käynneille \geq CIN2:n tunnistamisen jälkeen. Naisten, joilla ei havaittu \geq CIN2:ta seurantajakson aikana mutta jotka osallistuivat tutkimuskäynnille seurantavuonna 1 ja/tai seurantavuonna 2 ja jotka osallistuivat tutkimuskäynnille seurantavuonna 3, katsottiin olleen mukana seurannan loppuun asti.

Seurantatutkimuksen tavoite oli verrata kohdunkaulan taudin kumulatiivista 3-vuotista riskiä naisilla, joilla oli lähtötilanteen positiivinen Aptima HPV assay -tulos ja lähtötilanteen positiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulos, kohdunkaulan taudin kumulatiiviseen 3-vuotiseen riskiin naisilla, joilla oli lähtötilanteen positiivinen Aptima HPV assay -tulos ja lähtötilanteen negatiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulos. Kohdunkaulan taudin 3-vuotinen tila määritettiin seuraavalla tavalla:

- Positiivinen kohdunkaulan taudin tila (\geq CIN2 ja/tai \geq CIN3) – naiset, joilla havaittiin \geq CIN2 lähtötilanteessa tai seurannan aikana.
- Negatiivinen kohdunkaulan taudin tila ($<$ CIN2) – naiset, jotka olivat mukana seurannan loppuun asti ilman \geq CIN2:n tunnistamista ja joilla ei katsottu olevan ”määrittämätöntä” kohdunkaulan taudin tilaa.
- Määrittämätön kohdunkaulan taudin tila – naiset, joilla oli epänormaalit sytologiatestitulokset seurannan aikana ja joilla ei ollut myöhempää yksimielisen histologisen asiantuntijaneelin tulosta, tai naiset, joilla oli puutteellinen sytologia viimeisellä käynnillään.
- Hävinneet seurannasta – naiset, jotka eivät olleet mukana seurannan loppuun asti ja joilla ei katsottu olevan ”määrittämätöntä” kohdunkaulan taudin tilaa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen suorituskyky \geq CIN2:n ja \geq CIN3:n tunnistamisessa arvioitiin suhteessa 3-vuotiseen kohdunkaulan taudin tilaan.

ASC-US \geq 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Arvioitavia oli yhteensä 404 vähintään 21-vuotiaasta naista, joiden ASC-US-sytologiatulokset ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset Panther System -järjestelmässä olivat positiivisia ja lähetesytologianäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämällä Panther System -järjestelmässä. Näistä 45 naisella ei ollut lähetesytologianäytettä saatavana testaamista varten ja 6 naisella oli määrittämätön taudin diagnoosi. Puuttuvien arvojen analysoinnin jälkeen heitä ei otettu mukaan suorituskykylaskelmiin. Jäljelle jääneillä 353 arvioitavalla naisella, joilla oli vakuuttava taudin tila, oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulokset Panther System -järjestelmässä Aptima HPV assay -määrittämisen Panther System -järjestelmällä tehdyn positiivisten tulosten refleksitestin perusteella. Kuudellakymmenelläseitsemällä (67) naisella oli \geq CIN2 ja kolmellakymmenellä (30) oli \geq CIN3.

Aptima HPV assay -määrittämissä Panther System -järjestelmässä positiivisen tuloksen saaneista 353 arvioidusta naisesta 118 naisella oli positiivinen tulos Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämissä Panther System -järjestelmässä osoittaen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 235 naisella oli negatiivinen tulos osoittaen yhden tai useamman muun 11 korkean riskin HPV-tyyppin esiintyvyyttä (ts. HPV-tyyppit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68), kuten Aptima HPV assay -määrittämissä tunnistettiin. Lisäksi 539 arvioitavan, vähintään 21-vuotiaan ASC-US-sytologiatuloksen saaneen naisen Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset olivat negatiivisia Panther System -järjestelmässä. Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivinen tulos osoitti, ettei mitään 14:stä korkean riskin HPV-tyyppistä ollut läsnä, ja ne määritettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen negatiivisiksi tuloksiksi Panther System -järjestelmässä analyysitarkoituksia varten. \geq CIN2- ja \geq CIN3-esiintyvyys arvioitavilla naisilla ASC-US-sytologiatuloksissa oli vastaavasti 9,1 % ja 3,8 %. Panther System -järjestelmässä tehdyn testauksen perusteella Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulokset Aptima HPV assay -määrittämisen ja yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään kohdassa Taulukko 2.

Taulukko 2: ASC-US \geq 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	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 ja 18/45 Pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	2	132	70	23	10	0	237
Yhteensä			6	182	104	37	29	1	359
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Yhteensä			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = kohdunkaulan intraepiteliaalinen neoplasia taso 1, HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

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

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

***Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämissä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

****Yhdellä naisella oli adenokarsinooma in situ (AIS).

Taudin absoluuttinen riski (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tuloksen ja Aptima HPV assay -määrittelyn tuloksen mukaan esitetään kohdassa Taulukko 3. \geq CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 oli 28,8 % vs. 14,0 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä ja 2,6 % naisilla, joilla ei ollut korkean riskin HPV-tyyppejä. Absoluuttiset riskit ikäryhmittäin esitetään kohdassa Taulukko 4.

Taulukko 3: ASC-US \geq 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten absoluuttiset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit

Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Esiintymisosuus			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 4: ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten absoluuttiset ≥CIN2- ja ≥CIN3-riskit ikäryhmittäin

	Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
21–29 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Esiintymisosuus				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Esiintymisosuus				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Esiintymisosuus				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn positiivisten vs. negatiivisten tulosten suhteellinen taudin riski on esitetty kohdassa Taulukko 5. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 11,1 kertaa suurempi \geq CIN2:n todennäköisyys ja 22,8 kertaa suurempi \geq CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 2,1 kertaa suurempi \geq CIN2:n todennäköisyys ja 4,0 kertaa suurempi \geq CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppejä.

Taulukko 5: ASC-US \geq 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten suhteelliset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit

Aptima assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Esiintymisosuus	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tulosten todennäköisyysuhteet (\geq CIN2 ja \geq CIN3) esitetään kohdassa Taulukko 6. HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 4,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli \geq CIN2, ja 5,2 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli \geq CIN3.

Taulukko 6: ASC-US \geq 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten \geq CIN2:n ja \geq CIN3:n todennäköisyysuhteet

Aptima assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Muu HR HPV positiivinen	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV negatiivinen	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä lähtötilanteessa

Arvioitavia oli yhteensä 512 vähintään 30-vuotiasta naista, joiden NILM-sytologiatulokset ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset Panther System -järjestelmässä olivat positiivisia ja lähetesytologianäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisellä. Näistä 21 naisella (11:lle tehtiin kolposkopia ja 10:lle ei tehty kolposkopiaa) ei ollut lähetesytologianäytettä saatavana tässä tutkimuksessa testaamista varten. Puuttuvien arvojen analysoinnin jälkeen heitä ei otettu mukaan suorituskykykyselyyn. Jäljelle jääneillä 491 arvioitavalla naisella oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulokset. Näistä 273 naiselle tehtiin kolposkopia. Neljällätoista (14) naisella oli ≥CIN2 ja kymmenellä (10) oli ≥CIN3; 245 naisella oli normaali/CIN1-histologia, 14 naisella oli määrittämätön taudin tila.

Näistä 259 arvioitavasta naisesta, joilla oli vakuuttava taudin tila ja positiivinen Aptima HPV assay -määrittämisen tulos Panther System -järjestelmässä lähtötilanteessa, 65 naisella oli positiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulos Panther System -järjestelmässä, mikä osoittaa HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 194 naisella oli negatiivinen tulos, mikä osoittaa yhden tai useamman muun korkean riskin 11 HPV-tyypin esiintyvyyttä. Lisäksi 549 arvioitavan, vähintään 30-vuotiaan NILM-sytologiatuloksen saaneen ja vakuuttavan taudin tilan omaavan naisen Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset olivat negatiivisia Panther System -järjestelmässä. Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivinen tulos osoitti, ettei mitään 14:stä korkean riskin HPV-tyypistä ollut läsnä, ja ne määritettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen negatiivisiksi tuloksiksi Panther System -järjestelmässä analyysitarkoituksia varten. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulokset Aptima HPV assay -määrittämisen ja yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään kohdassa Taulukko 7.

Taulukko 7: NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella lähtötilanteessa

Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	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 ja 18/45 Pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	11	175	12	3	4	0	205
Yhteensä			14	232	13	4	7	3	273
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Yhteensä			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

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

**45 naista osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: yksimielisyyttä ei voitu saavuttaa riittämättömien näytteiden johdosta (n = 29), biopsianäytteitä ei otettu muiden taustalla olevien tekijöiden johdosta (n = 13), biopsianäytteitä ei otettu tai tarkasteltu virheen johdosta (n = 3).

***Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisessä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

****Kolmella naisella oli adenokarsinoma in situ (AIS).

Aptima HPV assay -määrittämisen ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen positiivisen tuloksen Panther System -järjestelmässä saaneista 491 naisesta 232 naisella oli vahvistamaton (mukaan lukien määrittämätön) taudin tila (Taulukko 8). Alkuperäisen CLEAR-tutkimuksen Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisen tuloksen saaneista 10 348 naisesta 9 799 naisella oli vahvistamaton taudin tila. Koska vain satunnaisesti valitut naiset, joilla oli negatiivinen tulos sekä Aptima HPV assay -määrittämissä Tigris DTS System -järjestelmässä että FDA:n hyväksymässä DNA-testissä, lähetettiin kolposkopiaan, tässä ryhmässä olevien vahvistamattoman taudin tilan omaavien naisten määrä oli suuri (96,2 %). Tämän varmennusharhan säätämiseen käytettiin imputaatiomenetelmää, jolla arvioitiin niiden naisten määrän arvio, joiden tauti olisi tunnistettu, jos kaikille naisille olisi tehty kolposkopia. Tässä menetelmässä puuttuva taudin tila imputoitiin Panther System -järjestelmässä saatujen Aptima HPV assay -määrittämisen tulosten, Panther System -järjestelmässä saatujen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulosten ja FDA:n hyväksymän HPV DNA -testin perusteella. Sekä varmennusharhasäädetyt suorituskykyarviot että säätämättömät suorituskykyarviot vahvistetun taudin tilan omaavalta 808 naiselta esitetään.

Taulukko 8: NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV assay -määrittämisen, Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen ja HPV DNA -testin tulosten arvioitavien NILM-naisten luokitus, taudin tila (≥CIN2 ja ≥CIN3) ja taudin vahvistustila lähtötilanteessa

Aptima HPV assay -tulos*	AHPV-GT assay -tulos*	HPV DNA -testi	Naisia yhteensä	Vahvistettu taudin tila: ≥CIN2		Vahvistettu taudin tila: ≥CIN3		Vahvistamaton taudin tila:
				Sairaant naiset (≥CIN2)	Ei-sairaant naiset (<CIN2)	Sairaant naiset (≥CIN3)	Ei-sairaant naiset (<CIN3)	Naiset, joiden taudin tila tuntematon (% tuntematon)
Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positiivinen	Negatiivinen	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positiivinen	Ei tulosta**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatiivinen	Positiivinen	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatiivinen	Negatiivinen	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatiivinen	Ei tulosta**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Yhteensä			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatiivinen	E/S***	Positiivinen	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	E/S***	Negatiivinen	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	E/S***	Ei tulosta**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Yhteensä			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, E/S = ei soveltu

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

**Aptima HPV assay -määrittämisen tulokset saaneista naisista 616 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologianäytettä ei ollut riittävää määrää.

***Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämissä negatiivisiksi analyytitarkoituksessa.

Taudin säädetty absoluuttinen riski (\geq CIN2 ja \geq CIN3) lähtötilanteessa Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tuloksen ja Aptima HPV assay -määrittämisen tuloksen mukaan esitetään kohdassa Taulukko 9a. \geq CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 oli 9,7 % vs. 3,2 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppejä ja 0,7 % naisilla, joilla ei ollut korkean riskin HPV-tyyppejä. Säättämättömät absoluuttiset taudin riskit esitetään yhdistetyille tuloksille kohdassa Taulukko 9b ja ikäryhmittäin kohdassa Taulukko 10.

Taulukko 9a: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulosten absoluuttiset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit (varmennusharhasaadetyt arviot) lähtötilanteessa

Aptima HPV assay tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain 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 ja 18/45 Pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Esiintymisosuus			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu

*Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämässä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 9b: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen ja Aptima HPV assay -määrittämisen tulosten absoluuttiset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit (säättämättömät arviot) lähtötilanteessa

Aptima HPV assay tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Esiintymisosuus			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu

*Aptima HPV assay -määrittämisen negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämässä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 10: NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten absoluuttiset ≥CIN2- ja ≥CIN3-riskit ikäryhmittäin (säätämättömät arviot) lähtötilanteessa

	Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain HPV 16 Pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain 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 ja 18/45 Pos	E/S (0/0)	E/S (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Esiintymisosuus				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai 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	Vain 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	Vain 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 ja 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Esiintymisosuus				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei soveltu

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taudin suhteelliset riskit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn positiivisten vs. negatiivisten tulosten mukaan esitetään kohdissa Taulukko 11 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja Taulukko 12 (säättämättömät). Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 12,9 kertaa suurempi \geq CIN2:n todennäköisyys ja 53,3 kertaa suurempi \geq CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 3,0 kertaa suurempi \geq CIN2:n todennäköisyys ja 4,8 kertaa suurempi \geq CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppejä.

Taulukko 11: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten suhteelliset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit (varmennusharhasäädetyt arviot) lähtötilanteessa

Aptima assay -määrittelyn testin tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Muu 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)
Esiintymisosuus	1,1%	0,8%

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 12: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten suhteelliset \geq CIN2- ja \geq CIN3-riskit (säättämättömät arviot) lähtötilanteessa

Aptima assay -määrittelyn testin tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Muu 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)
Esiintymisosuus	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay tuloksen todennäköisyysuhteet (\geq CIN2 ja \geq CIN3) lähtötilanteessa esitetään kohdassa Taulukko 13 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja Taulukko 14 (säättämättömät). HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 11,2 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli \geq CIN2, ja 24,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli \geq CIN3 lähtötilanteessa.

Taulukko 13: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten \geq CIN2:n ja \geq CIN3:n todennäköisyysuhteet (varmennusharhasäädetyt arviot) lähtötilanteessa

Aptima assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Muu HR HPV positiivinen	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV negatiivinen	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 14: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten \geq CIN2:n ja \geq CIN3:n todennäköisyysuhteet (säättämättömät arviot) lähtötilanteessa

Aptima assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)	Todennäköisyysuhde (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Muu HR HPV positiivinen	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV negatiivinen	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

*Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen suorituskyky 3 vuoden seurannan jälkeen

Vähintään 30-vuotiaita naisia, joilla oli NILM-sytologiatulokset ja positiiviset Aptima HPV assay -tulokset ja validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset tai negatiiviset Aptima HPV assay -tulokset Panther System -järjestelmässä lähtötilanteessa ja jotka olivat soveltuvia seurantavaiheeseen, oli 10 822. Naisista, joilla ei ollut ≥CIN2:ta, 67,0 % (7 235/10 802) kävi vuoden 1 seurantapapakäynnillä, 60,3 % (6 505/10 793) kävi vuoden 2 seurantapapakäynnillä ja 58,7 % (6 330/10 786) kävi vuoden 3 seurantapapakäynnillä. Yhteensä 58,8 % (6 366/10 822) naisista oli mukana tutkimuksen loppuun asti (heillä oli ≥CIN2 lähtötilanteessa tai seurannan aikana) ja/tai kävi tarvittavilla käynneillä.

10 822 tutkittavasta 490 (4,5 %) naisella oli lähtötilanteen positiiviset Aptima HPV assay -tulokset ja validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset. Näistä 490 naisesta 247:llä (50,4 %) oli joko positiivinen tai negatiivinen 3-vuotinen taudin tila sytologia- tai kolposkopia-/biopsiatulosten perusteella. Kahdellakymmenelläviidellä (25) naisella oli ≥CIN2, mukaan lukien 18 naista, joilla oli ≥CIN3; 222 naisella oli normaali/CIN1-histologia.

247 arvioidusta naisesta, joilla oli 3-vuotinen taudin tila ja positiiviset Aptima HPV assay -tulokset, 47:llä naisella (19,0 %) oli positiiviset Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset, mikä viittasi HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintymiseen kliinisen raja-arvon yläpuolella; 200 naisella (81,0 %) oli negatiiviset tulokset, mikä viittasi yhden tai useamman muun korkean riskin 11 HPV-tyypin esiintymiseen kliinisen raja-arvon yläpuolella.

Lopuilla 10 332 naisella oli negatiiviset lähtötilanteen Aptima HPV assay -tulokset CLEAR-tutkimuksen aikana. Näistä naisista 57,6 %:lla (5 946/10 322) oli 3-vuotinen taudin tila. Analyysitarkoituksia varten Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tulokset lähtötilanteessa ja yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin 3-vuotinen taudin tila (mukaan lukien lähtötilanne- ja seuranta-arviointi) esitetään kohdassa Taulukko 15.

Taulukko 15: NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Seurantavaiheeseen soveltuvien naisten luokittelu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay- ja Aptima HPV assay -määrittelytulosten ja lähtötilanteessa ja seurantavaiheissa määritetyn taudin tilan mukaan

Aptima HPV Määrittelyn tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	3-vuotinen taudin tila (mukaan lukien lähtötilanne- ja seuranta-arviointi)							
			Hävinyt seurannasta	Määrittämätön*	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	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 ja 18/45 Pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	168	22	178	8	4	10	0	390
Yhteensä			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Yhteensä			4 366	263	6 091	56	23	20	3^	10 822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

*Naiset, joilla oli epänormaalit sytologiatestitulokset seurannan aikana ja joilla ei ollut myöhempää yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta, tai naiset, joilla oli puutteellinen sytologia viimeisellä käynnillä

**Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

^Kolmella naisella oli adenokarsinoma in situ (AIS).

3 vuoden kumulatiiviset taudin riskit (\geq CIN2 ja \geq CIN3) perustuvat Kaplan-Meierin estimaattiin (elintaulukkoanalyysi) ja sisältävät lähtötilanteessa tai seurannassa havaitun taudin. Naiset, joilla oli jokin taudin indikaatio (ASC-US tai vakavammat sytologiatulokset) mutta ei yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin tulosta, sisällytettiin analyysiin käyttämällä moni-imputointimenetelmää, jolla ennustettiin sellaisten naisten määrä, joilla oli tauti, joka olisi tunnistettu, jos naisille olisi tehty kolposkopia.

3-vuotiset kumulatiiviset absoluuttiset taudin riskit (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV assay -tulosten ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulosten mukaan esitetään kohdassa Taulukko 16. 3-vuotinen kumulatiivinen Aptima 16 18/45 genotype assay -määrittelyn positiivisten vs. negatiivisten tulosten suhteellinen taudin riski on esitetty kohdassa Taulukko 17.

Taulukko 16: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: 3 vuoden kumulatiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten absoluuttinen \geq CIN2- ja \geq CIN3-riski* lähtötilanteessa

Aptima HPV assay -tulos	AHPV-GT assay -tulos	Tulkinta	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)	Absoluuttinen riski (95 %:n luottamusväli)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain 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 ja 18/45 Pos	–	–
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Esiintymisosuus			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, E/S = ei soveltu, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen
 *3-vuotiset kumulatiiviset riskit säädettyinä muiden mahdollisten harhojen mukaan olivat samankaltaiset kuin tämän taulukon riskit. Seurantatutkimuksen kahden naisryhmän (naiset, joille tehtiin kolposkopia lähtötilanteessa, ja naiset, joille ei tehty kolposkopiaa lähtötilanteessa) vuosien 1 ja 2 riskien odotettujen erojen vuoksi vain 3-vuotinen kumulatiivinen riski yhdistetyiltä ryhmiltä raportoitiiin.

**Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 17: NILM \geq 30-vuotiaiden populaatio: 3 vuoden kumulatiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulosten suhteellinen \geq CIN2- ja \geq CIN3-riski* lähtötilanteessa

Aptima assay -määrittelyn testin tulkinta**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Muu 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)
Esiintymisosuus	0,7%	0,3%

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

*3-vuotiset kumulatiiviset riskit säädettyinä muiden mahdollisten harhojen mukaan olivat samankaltaiset kuin tämän taulukon riskit. Seurantatutkimuksen kahden naisryhmän (naiset, joille tehtiin kolposkopia lähtötilanteessa, ja naiset, joille ei tehty kolposkopiaa lähtötilanteessa) vuosien 1 ja 2 riskien odotettujen erojen vuoksi vain 3-vuotinen kumulatiivinen riski yhdistetyiltä ryhmiltä raportoitiiin.

**Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

3 vuoden kumulatiivinen \geq CIN2:n esiintyvyys oli 0,7 % ja \geq CIN3:n esiintyvyys oli 0,3 % naisilla, joilla oli NILM-sytologiatulokset lähtötilanteessa. \geq CIN2:n tunnistamisen suhteellinen riski naisilla, joilla oli positiiviset HPV 16- ja/tai 18/45 -tulokset, verrattuna positiivisiin muihin HR HPV -tuloksiin, oli 2,9 (95 %:n luottamusväli: 1,4, 6,2), mikä viittaa siihen, että \geq CIN2 havaittiin naisilla, joilla oli positiiviset HPV 16- ja/tai 18/45 -tulokset, 2,9 kertaa useammin kuin naisilla, joilla oli muut positiiviset HR HPV -tulokset. \geq CIN3:n suhteellinen riski oli 3,1 (95 %:n luottamusväli: 1,2, 7,9). \geq CIN2:n tunnistamisen suhteellinen riski naisilla, joilla oli muut positiiviset HR HPV -tulokset verrattuna negatiivisiin HR HPV -tuloksiin, oli 17,6 (95 %:n luottamusväli: 8,9, 34,9), mikä viittaa siihen, että \geq CIN2 havaittiin naisilla, joilla oli positiiviset muut HR HPV -tulokset, 17,6 kertaa useammin kuin naisilla, joilla oli negatiiviset HR HPV -tulokset. \geq CIN3:n suhteellinen riski oli 42,0 (95 %:n luottamusväli: 14,2, 124,0).

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen suorituskyky SurePath- nestesyttologianäytteillä

SurePath-nestesyttologianäytteet kerättiin kanadalaisilta naisilta, jotka oli lähetetty seurantaan yhden tai useamman poikkeavan papakokeen ja HPV-infektion tai jonkin muun syyn johdosta. Kustakin näytteestä siirrettiin alikvootti (0,5 ml) Aptima-näytteensiirtoputkeen ja se käsiteltiin sitten Aptima-siirtonesteellä. Kunkin näytteen yksi replikaatti testattiin Aptima HPV assay -määrittelyllä (n = 500). Positiiviset näytteet testattiin sitten Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä ja Aptima HPV assay -määrittelyn tulokset esitetään kohdassa Taulukko 18. Samanlaiset tulokset esitetään kaupallisesti saatavana olevasta HPV PCR -testistä, joka erottaa HPV 16:n ja HPV 18:n, mutta ei HPV 45:tä, erikseen muista korkean riskin genotyypeistä. Genotyypin positiiviseen vs. negatiiviseen tulokseen liittyvä taudin suhteellinen riski esitetään kohdassa Taulukko 19 Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja HPV PCR -testin osalta.

Taulukko 18: \geq CIN3:n absoluuttinen riski Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

HR HPV -tulos	Genotyypin tulos	Tulkinta	Aptiman absoluuttinen riski \geq CIN3 (95 %:n luottamusväli)	HPV PCR:n absoluuttinen riski \geq CIN3 (95 %:n luottamusväli)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45* Pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16 Pos ja HPV 18/45* Neg	Vain HPV 16 Pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Pos	Vain HPV 18/45* Pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja HPV 18/45* Pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	Muu HR HPV Pos	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negatiivinen**	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Esiintymisen (%)			4,2%	4,6%

HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

*HPV PCR -testi erottaa vain HPV 16:n ja HPV 18:n muista korkean riskin 12 genotyypistä HPV 45 mukaan lukien.

**Aptima HPV assay -määrittelyn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyssä negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taulukko 19: \geq CIN3:n suhteellinen riski Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

Aptima assay -määrittelyn tulokset		HPV PCR -testitulokset	
Testin tulkinta	Suhteellinen riski \geq CIN3 (95 %:n luottamusväli)	Testin tulkinta	Suhteellinen riski \geq CIN3 (95 %:n luottamusväli)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	3,1 (1,8-5,3)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	4,2 (1,8-10,1)	Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	14,4 (5,3-39,5)
Esiintymisosuus	4,2%	Esiintymisosuus	4,6%

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen suorituskyky kohdunkaulanäytteiden keräys- ja siirtonäytteillä

CSCT-näytteet kerättiin naisilta rutiiniseulonnassa tai seurantakäynneillä ja testattiin Aptima HPV assay -määrittelyllä. CSCT-jäännösnäytteet (n = 378), joilla oli positiivinen Aptima HPV assay -tulos, testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä Tigris DTS System -järjestelmässä. Kunkin näytteen HPV-genotyyppi määritettiin käyttämällä DNA-genotyyppitestistä. Näytteet, joilla oli ristiriitaiset tulokset genotyyppitestin (DNA ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assay) välillä, testattiin validoidulla käänteistranskriptaasi-PCR-sekvensointitestillä niiden HPV 16-, HPV 18- ja HPV 45 -tilan ratkaisemiseksi. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen yhtäpitävyys (positiivinen ja negatiivinen) korkean riskin HPV 16:n, 18:n ja 45:n tunnistamisessa määritettiin. Tulokset esitetään kohdassa Taulukko 20.

Taulukko 20: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kliininen yhtäpitävyys korkean riskin HPV 16:n, 18:n ja 45:n tunnistamisessa CSCT-näytteistä Tigris DTS System -järjestelmällä

		Vertailumenetelmä				Yhteensä
		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 genotype assay	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
	Yhteensä	126	44	9	199	378

Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

Positiivinen yhtäpitävyys: 98,3% (176/179) (95 % CI: 95,2, 99,4)

Negatiivinen yhtäpitävyys: 99,0% (197/199) (95 % CI: 96,4, 99,7)

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen suorituskyky kohdunkaulanäytteiden keräys- ja siirtonäytteillä

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen suorituskyky arvioitiin käyttämällä epänormaalin papanäytetuloksen vuoksi seurantakäynnille lähetetyiltä naisilta kerättyjä CSCT-näytteitä. Näytteet testattiin ensin Aptima HPV assay -määrittämällä (n = 651). Näytteet, joista saatiin positiivinen Aptima HPV assay -tulos (n = 414), testattiin sitten Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämällä sekä Tigris DTS System- että Panther System -järjestelmässä.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen yhtäpitävyys korkean riskin HPV 16:n, 18:n ja 45:n tunnistamisessa Panther System -järjestelmässä määritettiin käyttämällä Tigris DTS System -järjestelmällä saatua tulosta viitemenetelmänä. Positiivinen ja negatiivinen prosentuaalinen yhtäpitävyys ja liittyvä 95 %:n luottamusväli laskettiin. Tulokset esitetään kohdassa Taulukko 21.

Taulukko 21: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen kliininen yhtäpitävyys korkean riskin HPV 16:n, 18:n ja 45:n tunnistamisessa CSCT-näytteistä Panther System -järjestelmällä

		Tigris DTS System -tulos				Yhteensä
		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	
Panther System -tulos	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
	Yhteensä	195	35	8	176	414

Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

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

Negatiivinen yhtäpitävyys: 98,3% (173/176) (95 % CI: 95,1, 99,4)

Panther System -järjestelmässä tehdyn Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tulosten vertailu sytologiaa edeltävien ja sytologian jälkeisten kliinisten ThinPrep-näytteiden osalta

Tutkimuksessa arvioitiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulosten yhtäpitävyyttä Panther System -järjestelmässä kohdunkaulanäytteillä, jotka testattiin ennen sytologianäytteiden käsittelyä (sytologiaa edeltävät) ThinPrep 5000 Processor -järjestelmällä ja sen jälkeen (sytologian jälkeiset).

Näytteet saatiin naisilta, joilta kohdunkaulanäytteet kerättiin ja upotettiin ThinPrep-papakoeinjektiopulloihin osana tavanomaista kohdunkaulasyövän seulontaa.

Kultakin tutkittavalta siirrettiin manuaalisesti kaksi 1 ml:n alikvoottia ThinPrep-papakoeinjektiopullossa säilytettyä kohdunkaulanäytettä Aptima-näytteensiirtoputkeen (sytologiaa edeltävä näyte A ja näyte B). ThinPrep 5000 -järjestelmässä käsittelyn jälkeen yksi 1 ml:n ThinPrep-jäännösnäyte siirrettiin Aptima-näytteensiirtoputkeen (sytologian jälkeinen näyte C).

Yhteensä 214 näytettä, joilla oli positiivinen Aptima HPV assay -tulos, arvioitiin käyttämällä Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämistä. Määrittämällä tunnistetun HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyden esitetään kohdassa Taulukko 22 koko populaation osalta, kohdassa Taulukko 23 NILM (≥ 30 vuotta) - populaation osalta ja kohdassa Taulukko 24 ASC-US (≥ 21 vuotta) - populaation osalta. Vain näytteet, joilla

oli positiivinen Aptima HPV assay -tulos joko näytteen A tai näytteen B osalta ja positiivinen tulos näytteen C osalta, otettiin mukaan analyysiin.

Taulukko 22: Kokonaispopulaatio¹: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisellä tunnistettujen AHPV 16- ja/tai 18/45-genotyyppien esiintyvyys sytologiaa edeltävissä ja sen jälkeisissä näytteissä

		Sytologiaa edeltävät näytteet A ja B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Muu HR HPV ³ Pos, HPV 16/18/45 Neg	Määrittämätön ⁴
Sytologian jälkeinen näyte C ²	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 ja HPV 18/45 Pos	0	0	0	1
	Muu HR HPV ³ Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	175	3

HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen.

¹ Kokonaispopulaatio sisältää >ASC-US:n, NILM:n, ASC-US:n.

² Kaikilla näytteillä on täydellinen tulosten sarja näytteelle Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisessä.

³ HPV-genotyyppit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/tai 68.

⁴ Sisältää näytteet, joista vähintään yksi sytologiaa edeltävä näyte (joko A tai B) on negatiivinen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n osalta.

Taulukko 23: NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisellä tunnistettujen HPV 16- ja/tai 18/45 -genotyyppien esiintyvyys sytologiaa edeltävissä ja sen jälkeisissä näytteissä

		Sytologiaa edeltävät näytteet A ja B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Muu HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	Määrittämätön ³
Sytologian jälkeinen näyte C ¹	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	5	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	1	0	1
	Muu HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	71	2

HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen.

¹ Kaikilla näytteillä on täydellinen tulosten sarja näytteelle Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisessä.

² HPV-genotyyppit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/tai 68.

³ Sisältää näytteet, joista vähintään yksi sytologiaa edeltävä näyte (joko A tai B) on negatiivinen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n osalta.

Taulukko 24: ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisellä tunnistettujen HPV 16- ja/tai 18/45 -genotyyppien esiintyvyys sytologiaa edeltävissä ja sen jälkeisissä näytteissä

		Sytologiaa edeltävät näytteet A ja B			
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Muu HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	Määrittämätön ³
Sytologian jälkeinen näyte C ¹	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	3	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	3	1	1
	Muu HR HPV ² Pos, HPV 16/18/45 Neg	0	0	48	0

HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen.

¹ Kaikilla näytteillä on täydellinen tulosten sarja näytteelle Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisessä.

² HPV-genotyyppit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/tai 68.

³ Sisältää näytteet, joista vähintään yksi sytologiaa edeltävä näyte (joko A tai B) on negatiivinen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n osalta.

Analyttinen herkkyys

Tunnistusraja (limit of detection, LoD) kliinisessä raja-arvossa on pitoisuus, joka on positiivinen (kliinisen raja-arvon yläpuolella) 95 % ajasta. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tunnistusraja arvioitiin testaamalla erillisiä tai yhdistettyjä negatiivisia kliinisiä ThinPrep- nestesyttologia-näytteitä, jotka terästettiin HPV *in vitro* -transkripteilla tai HPV-infektoiduilla viljellyillä soluilla (SiHa, HeLa ja MS751, ATCC, Manassas, Virginia) eri pitoisuuksilla. *In vitro* -transkriptipaneelien osalta kutakin kopiota testattiin 60 replikaattia kummallakin reagenssierällä, yhteensä 120 replikaattia. Solulinjaneelien osalta kutakin kopiota testattiin 30 replikaattia kummallakin reagenssierällä, yhteensä 60 replikaattia. Testaus tehtiin kahdeksan päivän aikana vähintään kolme ajoa joka päivä ja viisi replikaattia tietyille testatulle genotyyppille kussakin ajossa. 95 %:n tunnistusraja (Taulukko 25) laskettiin Probit-regressioanalyysillä kunkin laimennuspaneelin positiivisista tuloksista.

Taulukko 25: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen tunnistusraja kliinisessä raja-arvossa

Kohde	Tunnistusraja* (95 %:n luottamusväli)
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)

*koppioita reaktiota kohti *in vitro* -transkriptien osalta ja soluja reaktiota kohti solulinjojen osalta

Määrittelyn tarkkuus

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuus arvioitiin kahdessa tutkimuksessa käyttämällä samaa 24 jäsenen paneelia. Tutkimus 1 tehtiin 3 ulkopuolisessa testauspaikassa määrittelyn uusittavuuden määrittämiseksi. Omassa toimipaikassa tehdyssä tutkimuksessa 2 määritettiin laboratorion sisäinen tarkkuus. Paneelissa oli 17 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajan pitoisuuksilla tai sitä korkeammilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus: $\geq 95\%$), 3 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajaa alhaisemmilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus: $> 0\% - < 25\%$) ja 4 HPV-negatiivista jäsentä. HPV 16- ja/tai 18/45 -positiiviset paneelin jäsenet valmistettiin terästämällä *in vitro* -transkriptit tai HPV-infektoidut viljellyt solut (SiHa, HeLa ja MS751, ATCC, Manassas, Virginia) yhdistettyihin jäljelle jääneisiin ThinPrep-nestesyttologianäytteisiin tai laimentamalla kliiniset HPV 16-, 18- ja/tai 45 -näytteet yhdistettyihin jäljelle jääneisiin, näytteensiirtoaineella (STM) laimennettuihin ThinPrep-nestesyttologianäytteisiin. HPV-negatiiviset paneelin jäsenet valmistettiin yhdistetyillä ThinPrep-nestesyttologianäytteillä tai näytteensiirtoaineella (STM) laimennetulla PreservCyt-liuoksella.

Tutkimuksessa 1 kussakin 3 testauspaikassa (1 instrumentti tutkimuspaikkaa kohti) 2 käyttäjää teki 2 Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn työstää päivää kohti 3 päivän ajan. Testi tehtiin 2 reagenssierällä. Kukin työstä sisälsi 3 replikaattia kutakin uusittavuuspaneelin jäsentä. Satakahdeksan (108) erillistä näyteputkea testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (3 tutkimuspaikkaa x 1 instrumentti x 2 käyttäjää x 2 erää x 3 päivää x 3 replikaattia). Tutkimuksessa 2 testaus tehtiin omassa toimipaikassa 13 päivän aikana ja yhteensä 162 reaktiota testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (1 tutkimuspaikka x 3 instrumenttia x 3 käyttäjää x 3 erää x 2 työstää x 3 replikaattia).

Paneelin jäsenet kuvataan kohdissa Taulukko 26a ja Taulukko 26b, samoin kuin yhtäpitävyyden yhteenveto odotettujen tulosten kanssa vastaavasti HPV 16:n ja HPV 18/45:n osalta. Taulukko 27 esittää HPV 16- ja HPV 18/45 -analyytin S/CO-arvot S/CO-jakauman 2,5., 50. ja 97,5. persentileissä. HPV 16 -analyytin S/CO-vaihtelevuus esitetään kohdassa Taulukko 28 tutkimuksen 1 osalta ja kohdassa Taulukko 29 tutkimuksen 2 osalta paneelin jäsenille, joilta odotettiin positiivista HPV 16 -tulosta. HPV 18/45 -analyytin S/CO-vaihtelevuus esitetään kohdassa Taulukko 30 tutkimuksen 1 osalta ja kohdassa Taulukko 31 tutkimuksen 2 osalta paneelin jäsenille, joilta odotettiin positiivista HPV 18/45 -tulosta.

Taulukko 26a: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 16:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (koppioita tai soluja/reaktio)	HPV 16 Odotettu tulos	% yhtäpitävyys (95 %:n luottamusväli)	
		Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
HPV 16 IVT (240 kopiota) Korkea positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopiota) Korkea positiivinen	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopiota) Korkea positiivinen	Negatiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-solut (4 solua) - korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) - matala positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua) - matala positiivinen ja HeLa-solut (7 solua) - korkea positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa-solut (0,4 solua) Matala positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)

Taulukko 26a: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 16:n odotettujen tulosten kanssa (jatkuu)

Paneelin kuvaus (koppioita tai soluja/reaktio)	HPV 16 Odotettu tulos	% yhtäpitävyys (95 %:n luottamusväli)	
		Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,2 solua) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 kopiota) Matala positiivinen	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kopiota) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopiota) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	Positiivinen	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,006 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = pistemäärän luottamusväli

Huomautus: Yhtäpitävyysprosenttiin on voinut vaikuttaa terästämisen, laimentamisen ja/tai alikvatoinnin eroavuudet.

Taulukko 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 18/45:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (koppioita tai soluja/reaktio)	% yhtäpitävyys (95 %:n luottamusväli)		
	HPV 18/45:n odotettu tulos	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
HPV 16 IVT (240 kopiota) Korkea positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopiota) Korkea positiivinen	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopiota) Korkea positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)

Taulukko 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 18/45:n odotettujen tulosten kanssa (jatkuu)

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	% yhtäpitävyys (95 %:n luottamusväli)		
	HPV 18/45:n odotettu tulos	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
SiHa-solut (4 solua) - korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) - matala positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua) - matala positiivinen ja HeLa-solut (7 solua) - korkea positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,2 solua) Matala positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kopiota) Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kopiota) Matala positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopiota) Matala positiivinen	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-solut (0,006 solua) Korkea negatiivinen	Negatiivinen	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = pistemäärän luottamusväli

Huomautus: Yhtäpitävyysprosenttiin on voinut vaikuttaa terästäminen, laimentamisen ja/tai alikvatoinnin eroavuudet.

Taulukko 27: Aptima HPV 16/18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: HPV 16- ja HPV 18/45 -analyyttien S/CO-arvojen persenttiijakautuminen

Paneelin kuvaus (kopioita tai soluja/reaktio)	HPV 16 -analyytin S/CO-persentiili						HPV 18/45 -analyytin S/CO-persentiili					
	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)			Tutkimus 2 (1 testauspaikka)			Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)			Tutkimus 2 (1 testauspaikka)		
	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.
HPV 16 IVT (240 kopiota) Korkea positiivinen	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 kopiota) Korkea positiivinen	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 kopiota) Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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-solut (4 solua) – korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) – matala positiivinen	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-solut (0,4 solua) – matala positiivinen ja HeLa-solut (7 solua) – korkea positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,2 solua) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	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-solut (0,001 solua) Korkea negatiivinen	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-solut (0,006 solua) Korkea negatiivinen	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-negatiivinen kliininen näyte 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-negatiivinen kliininen näyte 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-negatiivinen 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-negatiivinen 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

Taulukko 28: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimus 1: HPV 16 -analyysin signaalin vaihtelevuus paneelin jäsenillä, joilta odotetaan positiivista HPV 16 -tulosta

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	N	Keski- määräi- nen S/CO	Välillä tutkimuspaikat		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopiota) Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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-solut (4 solua) Korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen ja HeLa- solut (7 solua) Korkea positiivinen	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa-solut (0,4 solua) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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 = variaatiokerroin, SD = keskihajonta

*Kahdella näytteellä oli invalidit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset, ja niitä ei otettu mukaan analyysiin.

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokertoimen arvoina esitetään nolla.

Taulukko 29: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimus 2: HPV 16 -analyysin signaalin vaihtelevuus paneelin jäsenillä, joilta odotetaan positiivista HPV 16 -tulosta

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	N	Keski- määräi- nen S/CO	Instrument. välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopiota) Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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-solut (4 solua) Korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen ja HeLa- solut (7 solua) Korkea positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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 = variaatiokerroin, SD = keskihajonta

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokerroimen arvoina esitetään nolla.

Taulukko 30: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimus 1: HPV 18/45 -analyysin signaalin vaihtelevuus paneelin jäsenillä, joilta odotetaan positiivista HPV 18/45 -tulosta

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	N	Keski- määräi- nen S/CO	Välillä tutkimuspaikat		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopiota) Korkea positiivinen	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 kopiota) Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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-solut (4 solua) Korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen ja HeLa- solut (7 solua) Korkea positiivinen	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-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,2 solua) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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 = variaatiokerroin, SD = keskihajonta

*Kahdella näytteellä oli invalidit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset, ja niitä ei otettu mukaan analyysiin.

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokerroimen arvoina esitetään nolla.

Taulukko 31: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn tarkkuustutkimus 2: HPV 18/45 -analyysin signaalien vaihtelevuus paneelin jäsenillä, joilta odotetaan positiivista HPV 18/45 -tulosta

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	N	Keski- määräi- nen S/CO	Instrument. välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Työlistojen välillä		Työlistojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopiota) Korkea positiivinen	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 kopiota) Korkea positiivinen	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 kliininen näyte 1 Korkea positiivinen	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-solut (4 solua) Korkea positiivinen ja HeLa-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,4 solua) Matala positiivinen ja HeLa- solut (7 solua) Korkea positiivinen	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-solut (0,7 solua) Matala positiivinen	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-solut (0,2 solua) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kopiota) Matala positiivinen	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 kliininen näyte 2 Matala positiivinen	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 kliininen näyte 3 Matala positiivinen	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 = variaatiokerroin, SD = keskihajonta

*Kahdella näytteellä oli invalidit Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -tulokset, ja niitä ei otettu mukaan analyysiin.

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokerroimen arvoina esitetään nolla.

Ristireaktiivisuus

Huomautus: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen mahdollisesti ristireagoivien organismien testaus suoritettiin Tigris DTS System -järjestelmällä. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay julkaistiin ensin Tigris DTS System -järjestelmässä vuonna 2012. Vuonna 2013 käyttötarkoituksia laajennettiin, jotta Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämistä voitiin käyttää Panther System -järjestelmässä. Panther System on vaihtoehtoinen, Tigris DTS System -järjestelmää pienempi instrumenttialusta. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määritysten täysin automaattiseen monistettujen nukleinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS System -järjestelmällä suoritettuja määrittämisen suorituskykytestejä käytettiin Panther System -järjestelmän suorituskyvyn tukena.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittämisen analyttinen spesifisyys arvioitiin jäljelle jääneiden ThinPrep-nestesyttologianäytteiden yhdistelmällä, joka laimennettiin suhteessa 1:2,9 näytteen siirtoaineeseen (STM) (vastaa Aptima-siirtoputkeen siirrettyä näytettä) ja terästettiin viljellyillä bakteereilla, hiivalla tai sienellä, viljellyillä viruksella tai ei-kohteena olevilla HPV *in vitro* -transkripteilla. Organismit ja testipitoisuudet, joissa ei havaittu ristireaktiivisuutta, esitetään kohdassa Taulukko 32. Tutkimuskriteerit mikro-organismien esiintyvyyden vaikutuksen arvioinnista määrittämisen spesifisyyteen perustettiin positiivisuuteen.

Taulukko 32: Analyttinen spesifisyyspaneeli: organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta

Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
Bakteerit			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁶ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Ei-kohteena olevat korkean riskin HPV-genotyypit*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 56	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 33	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 58	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 35	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 59	2,5x10 ⁶ kopiota/ml

Taulukko 32: Analyttinen spesifisyyspaneeli: organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta (jatkuu)

Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
HPV 39	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 66	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 51	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 68	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 52	2,5x10 ⁶ kopiota/ml		
Hiiva/prototsoa			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1 x 10 ⁵ solua/ml
Virukset			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ PFU/ml	HIV-1	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
Sytomegalovirus	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Herpes simplex -virus 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-virus	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /ml	Herpes simplex -virus 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Ei-kohteena olevat muut HPV-genotyypit*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 53	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 11	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 67	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 26	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 69	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 30	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 70	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 34	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 73	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 42	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 82	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 43	2,5x10 ⁶ kopiota/ml	HPV 85	2,5x10 ⁶ kopiota/ml
HPV 44	2,5x10 ⁶ kopiota/ml		

CFU = pesäkkeitä muodostavat yksiköt, PFU = plakkia muodostavat yksiköt, TD₅₀ = transformaatioannos 50, TCID₅₀ = kudosisjelyn infektoiva annos 50

**In vitro* -transkripti testattiin.

**Vaikka *Trichomonas vaginalis* osalta ei havaittu ristireaktiivisuutta, interferenssiä havaittiin (lisätietoa seuraavassa).

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn analyttinen herkkyys mikro-organismien esiintyessä arvioitiin samalla paneelilla, joka kuvattiin kohdassa Taulukko 32, joka myös testettiin alhaisen pitoisuuden HPV-infektoiduilla SiHa-soluilla (1,6 solua reaktiota kohti) ja HPV-infektoiduilla HeLa-soluilla (0,3 solua reaktiota kohti). Tutkimuskriteerit mikro-organismien esiintyvyyden vaikutuksen arvioinnista määrittelyn herkkyyteen perustettiin positiivisuuteen. Mikro-organismien esiintyminen ei haitannut Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyä *Trichomonas vaginalis* (TV) lukuun ottamatta. Interferenssiä havaittiin TV:n osalta, kun pitoisuudet olivat yli 3 x 10⁴ solua/ml.

Häiriöt

Huomautus: Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn mahdollisesti häiritsevien aineiden testaus suoritettiin Tigris DTS System -järjestelmällä. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay julkaistiin ensin Tigris DTS System -järjestelmässä vuonna 2012. Vuonna 2013 käyttötarkoituksia laajennettiin, jotta Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyä voitiin käyttää Panther System -järjestelmässä. Panther System on vaihtoehtoinen, Tigris DTS System -järjestelmää pienempi instrumenttialusta. Kumpikin järjestelmä on tarkoitettu diagnostisten määrittelyjen täysin automaattiseen monistettujen nukleiinihappojen testaukseen. Valikoituja Tigris DTS System -järjestelmällä suoritettuja määrittelyn suorituskykytestejä käytettiin Panther System -järjestelmän suorituskyvyn tukena.

Kohdassa Taulukko 33 kuvatut aineet terästettiin erikseen yhdistettyihin ThinPrep- nestesyttologianäytteisiin, jotka laimennettiin suhteessa 1:2,9 näytteensiirtoaineeseen taulukossa määritetyillä pitoisuuksilla. Kaikki aineet testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyllä HPV-infektioituneiden viljeltyjen solujen (SiHa, 1,6 solua/reaktio ja HeLa, 0,3 solua/reaktio) kanssa ja ilman. Häiriöitä havaittiin seuraavien kanssa, kun pitoisuudet olivat määritettyjä suurempia: emätinliukastusaineet (jotka sisältävät polykvaterniumia-15) - 1 % w/v, antifungaalinen voide (joka sisältää tiokonatsolia) - 0,03 % w/v, lima - 0,3 % w/v, emättimensisäiset hormonit (jotka sisältävät progesteronia) - 1 % w/v.

Taulukko 33: Aineet, jotka testattiin mahdollisen häiriön varalta Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrittelyn kanssa

Tuotekategoria	Tuotemerkki tai -tyyppi	Korkein testattu pitoisuus, joka ei häirinyt määrittelyä*
Emätinliukastusaine	KY natural feeling liquid	10% v/v
	up & up (Target brand) personal lubricant liquid	
	Astroglide**	1% w/v
Spermisidi/ehkäisygeeli	Emättimen ehkäisyvaahto (VCF)	10% w/v
	Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Antifungaalinen voide	up & up (Target brand) miconazole 3	10% w/v
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (Target brand) Tioconazole 1	0,03% w/v
Huuhtelu	Summer's Eve Douche	10% v/v
	up & up (Target brand) feminine douche	
Naisten suihke	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	10% w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Lima	Sian musiini	0,3% w/v
Emättimensisäiset hormonit	Estrace Vaginal Cream (estrogeeni)	10% w/v
	Crinone Cream (progesteroni)	1% w/v
Kokoveri***	kokoveri	5 % v/v
Leukosyytit	leukosyytit	1 x 10 ⁷ solua/ml
Jäätikkahappo-pesuliuos [^]	Jäätikkahappo + CytoLyt-liuos	2,6% v/v

*pitoisuus testinäytteessä, ThinPrep-nestesyttologianäyte laimennettiin suhteessa 1:2,9 nesteensiirtoaineeseen (vastaa Aptima-siirtoputkeen siirrettyä näytettä)

**henkilökohtainen liukastusaine, joka sisältää polykvaterniumia-15.

***kokoveri häiritsevä määrittelyä, kun sen testipitoisuus oli 10 % v/v

[^]jäätikkahappo-pesuliuos valmistettu sekoittamalla 1 osa jäätikkahappoa ja 9 osaa CytoLyt-liuosta, kuten mainittu ThinPrep System -järjestelmän käyttöoppaassa.

Lähdeluettelo

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, 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. Tarkistusaika: torstai 22. maaliskuu 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.

Yhteystiedot ja versiohistoria



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



Australialaisen toimeksiantajan osoite:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Saat maakohtaisen teknisen tuen ja asiakaspalvelun sähköpostiosoitteen ja puhelinnumeron sivustosta www.hologic.com/support.

Tämä tuote on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan ihmisen *in vitro* -diagnostiikassa.

Vakavista laitteeseen liittyvistä haittatapahtumista Euroopan unionissa on ilmoitettava valmistajalle ja sen jäsenmaan toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas asuvat.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep ja Tigris ovat Hologic, Inc:n ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä ja/tai rekisteröityjä tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

SUREPATH ja PREPSTAIN ovat TriPath Imaging, Inc -yhtiön tavaramerkkejä.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa olevat tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

Yksi tai useampi sivustossa www.hologic.com/patents mainituista US-patenteista voi kattaa tämän tuotteen.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.
AW-22203-1701, versio 001
2022-09

Versiohistoria	Päivämäärä	Kuvaus
AW-22203, versio 001	Syyskuu 2022	<ul style="list-style-type: none"> Aptima HPV-GT assay -määrityksen käyttöohjeen AW-22203 versio 001 on laadittu AW-11504-version 010 pohjalta IVDR-asetuksen vaatimusten täyttämiseksi. Päivitetty EU:n vaaratiedot Päivitetty osioita kohdissa Yleistä tietoa käyttötarkoituksesta, Varoitukset ja varotoimet, Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset, Laaduntarkastusmenettelyt, Näytteiden kerääminen ja säilyttäminen, Toimitetut reagenssit ja materiaalit, Tarvittavat materiaalit, joita saa erikseen ja Panther System -järjestelmän määrityksen suorituskyky. Päivitetty taulukko 18 ja taulukko 19 kohdassa Aptima HPV 16 18/45 genotype assay -määrityksen kliininen suorituskyky SurePath-nestesytologianäytteillä. Päivitetty yhteystiedot, mukaan lukien: EY-edustaja, CE-merkintä, Australian edustajan tiedot ja tekninen tuki.