

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

Instrucțiuni de utilizare  
Pentru diagnosticarea *in vitro*  
Doar pentru export din S.U.A

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Informații generale</b> .....  | <b>2</b>  |
| Domeniu de utilizare .....  | 2         |
| Rezumatul și explicația testării .....  | 2         |
| Principiile procedurii .....  | 3         |
| Rezumat al siguranței și performanțelor .....   | 3         |
| Avertismente și precauții .....   | 4         |
| Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor .....                                    | 6         |
| Recoltarea și depozitarea eșantioanelor .....   | 7         |
| <b>Sistem Panther</b> .....   | <b>9</b>  |
| Reactivi și materiale furnizate .....   | 9         |
| Materiale necesare, dar disponibile separat .....   | 10        |
| Procedura de testare cu sistemul Panther .....  | 11        |
| Note procedurale .....  | 13        |
| <b>Proceduri de control al calității</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>Interpretarea testului</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>Limitări</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>Rezultatele preconizate ale sistemului Panther: Prevalența mRNA a HPV cu risc ridicat</b> .. | <b>18</b> |
| <b>Performanța testului în cadrul sistemului Panther</b> .....                                  | <b>19</b> |
| <b>Bibliografie</b> .....   | <b>49</b> |
| <b>Date de contact și istoricul versiunilor</b> .....   | <b>50</b> |

## Informații generale

### Domeniu de utilizare

Testul Aptima™ HPV 16 18/45 genotype este un test de amplificare a acizilor nucleici *in vitro* pentru detecția calitativă a moleculei de ARN mesager viral (mRNA) E6/E7 din genotipurile 16, 18 sau 45 de papilomavirus uman (HPV) în cazul eșantioanelor cervicale recoltate de la femeile cu rezultate pozitive ale testului Aptima HPV. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype (Test Aptima de genotipare HPV 16 18/45) poate diferenția HPV 16 de HPV 18 și/sau HPV 45, dar nu diferențiază între HPV 18 și HPV 45.

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype (Test Aptima de genotipare HPV 16 18/45) poate fi utilizat pentru testarea următoarelor tipuri de eșantioane pe sistemul Panther: eșantioane cervicale recoltate în eprubete ThinPrep™ Pap Test conținând soluție PreservCyt™ înainte sau după procesarea pentru testul Papanicolau, eșantioane cervicale recoltate cu trusa Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit (Setul Aptima de recoltare și transport pentru eșantioane cervicale) sau eșantioane cervicale recoltate în SurePath Preservative Fluid (Fluid conservare SurePath).

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype (Test Aptima de genotipare HPV 16 18/45) este indicat pentru a fi utilizat în screeningul pentru cancer cervical de rutină. Femeile cu rezultate pozitive sau negative la tipurile HPV 16, 18 sau 45 trebuie evaluate/monitorizate în conformitate cu recomandările medicale profesionale, evaluarea rezultatelor screeningului de către furnizorul de servicii medicale, istoricul medical și alți factori de risc care trebuie luați în considerare pentru evaluarea riscului de displazie cervicală sau cancer.

### Rezumatul și explicația testării

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

Genomul viral al HPV este de tip ADN dublu catenar, circular, de aproximativ 7900 perechi de baze ca lungime. Genomul are opt cadre de citire deschise suprapuse. Există șase gene timpurii (E), două gene tardive (L) și o regiune de control lungă netranslatată. Genele L1 și L2 codifică proteinele majore și minore ale capsidului. Genele timpurii reglează replicarea virală a HPV. Genele E6 și E7 ale genotipurilor HPV cu risc ridicat sunt cunoscute drept oncogene. Proteinele exprimate de ARNm policistronic E6/E7 alterează funcțiile celulare ale proteinei p53 și proteinei retinoblastomului, conducând la ruperea punctelor de control ale ciclului celular și la instabilitatea genomului celular.<sup>1,4</sup>

Paisprezece genotipuri de HPV sunt considerate patogene sau cu risc ridicat privind evoluția bolii cervicale.<sup>5</sup> Mai multe studii au constatat o legătură între genotipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 și evoluția bolii.<sup>2,6,7</sup> Pacientele cu o infecție persistentă cu unul dintre aceste tipuri au un risc ridicat de apariție a displaziei cervicale severe sau a carcinomului cervical.<sup>5,8</sup>

Studiile au arătat că diferitele tipuri de HPV cu risc ridicat conferă niveluri diferite de riscuri privind apariția displaziei severe sau a carcinomului cervical. La nivel mondial, tipurile de HPV 16, 18 și 45 sunt asociate unui procent de aproximativ 80 % din toate cazurile de cancer de col uterin invaziv.<sup>7,10</sup> Aceste trei tipuri se regăsesc în 75% din totalul carcinoamelor scuamoase, în timp ce tipul 16 cuprinde majoritatea (85 %) din aceste infecții. În cazurile de adenocarcinom, HPV de tipurile 16, 18 și 45 se găsește în 80-94 % dintre cazuri, tipurile 18 și 45 cuprinzând aproape jumătate din aceste infecții.<sup>7,10</sup> Prezența HPV de tipul 18 într-un caz de cancer cervical în stadiu timpuriu a fost raportată ca fiind asociată cu un prognostic nefavorabil.<sup>11</sup> Tipurile 18 și 45 de HPV sunt sub-raportate în leziunile precanceroase, ceea ce poate fi cauzat de prezența leziunilor ascunse ale canalului cervical, inaccesibile examinării colposcopice.<sup>12</sup> În cazul pacientelor infectate cu HPV de tipul 16 și/sau 18, riscul cumulativ de apariție a bolii cervicale este de 10 ori mai ridicat, comparativ cu riscul de apariție a bolii cauzat de alte tipuri cu risc ridicat.<sup>13,14,15</sup>

## Principiile procedurii

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

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

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

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

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

## Rezumat al siguranței și performanțelor

Rezumatul siguranței și performanțelor (SSP) este disponibil în baza de date europeană privind dispozitivele medicale (Eudamed), unde este asociat cu identificatorii de dispozitiv (Basic UDI-DI). Pentru a localiza SSP pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype, consultați codul BUDI (Basic Unique Device Identifier - Identificator unic de bază al dispozitivului): **54200455DIAGAPHPVGTVK**.

## Avertismente și precauții

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

### În legătură cu laboratorul

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


### În legătură cu eșantioanele

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

## În legătură cu testul

- O. Depozitați reactivii la temperaturile prevăzute. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi depozitați necorespunzător.
- P. Evitați contaminarea microbiană și ribonucleică a reactivilor.
- Q. Nu utilizați trusa după data de expirare.
- R. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi de testare sau calibratori din truse cu numere de lot diferite.
- S. Fluidele de testare Aptima și reactivii de autodetecție Aptima nu fac parte din Lotul principal, orice lot putând fi utilizat.
- T. Amestecarea temeinică a reactivilor de testare este necesară pentru a obține rezultate precise ale testării.
- U. Trebuie folosite vârfuri cu tampoane hidrofobe.
- V. Unii reactivi din acest set sunt etichetați cu simbolurile de risc și siguranță.

**Notă:** Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Fișelor cu date de securitate (FDS) la nivel european. Pentru informații privind comunicarea pericolelor specifice regiunii dvs., consultați FDS specifică regiunii în Biblioteca de fișe cu date de securitate la adresa [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Pentru informații suplimentare referitoare la simboluri, consultați legenda simbolurilor la [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

| <b>Informații pericole UE</b>  |  |
|--|--|
|  | <p><b>Reactiv de selecție</b><br/><b>ACID BORIC 1-5 %</b></p> <p><b>AVERTISMENT</b><br/>H315 – Provoacă iritarea pielii</p>  |
| —  | <p><b>Target Capture Reagent (Reactiv de captare a țintei)</b><br/><b>HEPES 5-10 %</b><br/><b>EDTA 1-5 %</b><br/><b>HIDROXID DE LITIU, MONOHIDRAT 1-5 %</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung<br/>P273 – Evitați dispersarea în mediu<br/>P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p> |
| —  | <p><b>Reactiv de amplificare</b><br/><b>HEPES 25-30 %</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung<br/>P273 – Evitați dispersarea în mediu<br/>P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>   |
| —  | <p><b>Reactiv enzimatic</b><br/><b>HEPES 1-5 %</b></p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung<br/>P273 – Evitați dispersarea în mediu<br/>P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>  |

**Reactiv probă**

SARE LAURIL SULFAT DE LITIU 35 -40 %

ACID SUCCINIC 10-15 %

HIDROXID DE LITIU, MONOHIDRAT 10-15 %

H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung

P273 – Evitați dispersarea în mediu

P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței

**Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor**

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

- A. Următorii reactivi sunt depozitați între 2 °C și 8 °C (refrigerați) în momentul primirii:
- Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare
  - Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic
  - Reactiv al sondei HPV 16 18/45
  - Reactiv HPV 16 18/45 control intern
  - Calibratori pozitivi HPV 16 18/45 și Calibratori negativi HPV 16 18/45
- B. Următorii reactivi sunt depozitați între 15 °C și 30 °C (la temperatura camerei):
- Soluție de reconstituire amplificare HPV 16 18/45
  - Soluție de reconstituire enzimatică HPV 16 18/45
  - Soluție de reconstituire a probei HPV 16 18/45
  - Reactiv de captură a țintei HPV 16 18/45
  - Reactiv de selectare HPV 16 18/45
- C. După reconstituire, următorii reactivi sunt stabili timp de 30 de zile atunci când sunt depozitați între 2 °C și 8 °C:
- Reactiv HPV 16 18/45 de amplificare
  - Reactiv HPV 16 18/45 enzimatic
  - Reactiv al sondei HPV 16 18/45
- D. Reactivul de captare a țintei de lucru (wTCR) este stabil timp de 30 de zile atunci când este depozitat între 15 °C și 30 °C. A nu se refrigera.
- E. Eliminați orice reactivi reconstituiți și wTCR nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- F. Reactivii de testare Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt stabili timp de 72 de ore în total atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Panther.
- G. Reactivul pentru marker și reactivul pentru marker reconstituit sunt fotosensibili. Depozitați reactivii în locuri ferite de lumină.
- H. **Nu congelați reactivii.**

## Recoltarea și depozitarea eșantioanelor

### A. Recoltarea și procesarea eșantioanelor

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

1. Recoltați eșantioanele de țesut cervical în flacoane pentru testul Papanicolau ThinPrep care conțin soluție PreservCyt cu dispozitive de tip perie sau spatulă de recoltare, conform instrucțiunilor producătorului.
2. Înainte sau după procesarea cu ajutorul procesorului ThinPrep 5000, procesorului ThinPrep 5000 cu Autoloader sau procesorului ThinPrep Genesis, transferați 1 ml din eșantionul pentru citologie în mediu lichid ThinPrep într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantioanelor Aptima.

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

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

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

Recoltați eșantionul conform instrucțiunilor de utilizare a trusei RTEC.

### B. Transport și depozitare înainte de testare

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

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

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

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

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

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

## C. Depozitarea eșantionului după testare

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

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



## Sistem Panther

## Reactivi și materiale furnizate

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

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

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

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

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

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

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

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

**Materiale necesare, dar disponibile separat**

**Notă:** Materialele disponibile de la Hologic au numerele de catalog notate, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

|   | Nr. cat.  |
|---|---|
| Sistem Panther  | 303095  |
| Trusă de procesare Panther  | 303096  |
| Trusă cu lichide de testare Aptima<br>(Soluție de spălare Aptima, soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv cu ulei Aptima)   | 303014  |
| Aptima Auto Detect Kit  | 303013  |
| Unități multi-tub (MTU)   | 104772-02   |
| Kit pungă de reziduuri Panther  | 902731  |
| Capac coș reziduuri Panther   | 504405  |
| Vârfuri, 1000 µL, cu filtru, conductive, detectoare de lichid și de unică folosință.<br><i>Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate regiunile. Pentru informații specifice regiunii, contactați reprezentantul.</i> | 901121 (10612513 Tecan)<br>903031 (10612513 Tecan)<br>MME-04134 (30180117 Tecan)<br>MME-04128 |
| Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima  | 301154C   |
| Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima – imprimabilă  | PRD-05110   |
| Trusă de recoltare și transport eșantion de țesut cervical Aptima   | 302657  |
| Capace penetrabile Aptima   | 105668  |
| Capace de schimb nepenetrabile  | 103036A   |
| Capace de rezervă pentru 100 truse de testare:  |   |
| <i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și a reactivului sondei</i>  | CL0041  |
| <i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>   | CL0041  |
| <i>TCR și reactiv de selecție</i>   | 501604  |
| Înălbitor, soluție hipoclorit de sodiu între 5 și 8,25 % (0,7 M-1,16 M)   | —   |
| Mănuși de unică folosință fără pudră  | —   |
| Huse căptușite cu plastic pentru masa de lucru din laborator  | —   |
| Șervețele fără fibre  | —   |
| Pipetor   | —   |
| Trusă soluție de transfer Aptima (doar pentru eșantioanele SurePath)  | 303658  |

**Materiale opționale**

|                                      | Nr. cat. |
|--------------------------------------|----------|
| Amplificator cu clor pentru curățare | 302101   |

## Procedura de testare cu sistemul Panther

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

### A. Pregătirea zonei de lucru

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

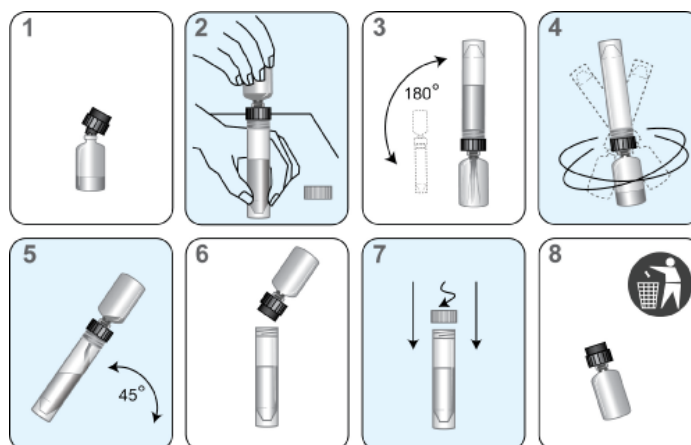
### B. Pregătirea reactivului unei noi truse

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

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

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

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



**Figura 1. Procesul de reconstituire cu sistemul Panther**

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

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

- C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior
  1. Reactivii de amplificare, enzimatici, ai sondei reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (15°C până la 30 °C) înainte de începerea testării.
  2. În cazul în care reactivul sondei reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți la o temperatură care să nu depășească 60 °C timp de 1 până la 2 minute. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbid este prezent.
  3. Dacă wTCR prezintă precipitat, încălziți wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.

4. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul turbure persistă.
5. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.
6. Nu umpleți recipientele cu reactiv până la refuz. Panther System va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

#### D. Manipularea probelor

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

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

#### E. Pregătirea sistemului

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

## Note procedurale

### A. Calibratori

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

### B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  și  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### C. Pudrarea mănușilor

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

## Proceduri de control al calității

### A. Criterii de validitate a procesării

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

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

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

O procesare invalidă trebuie repetată. Procesările întrerupte trebuie repetate.

### B. Criterii de acceptabilitate a calibratorului

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

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

### C. Prag pentru CI

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

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

### D. Prag pentru analit 16

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

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

### E. Prag pentru analit 18/45

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

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

## F. Analit 16 Semnal până la prag (S/CO)

Analitul S/CO pentru HPV 16 este determinat de la semnalul IC/16 RLU al probei de test și pragul pentru analitul 16 pentru procesare

$$\text{Analitul 16 S/CO} = \frac{\text{Probă de test IC/16 RLU}}{\text{Pragul pentru analit 16}}$$

## G. Analit 18/45 Semnal până la prag (S/CO)

Analitul S/CO pentru HPV 18/45 este determinat de la semnalul 18/45 RLU al probei de test și pragul analitului 18/45 pentru procesare.

$$\text{Analitul 18/45 S/CO} = \frac{\text{probă de test 18/45 RLU}}{\text{pragul pentru analit 18/45}}$$

## Interpretarea testului

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

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

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

| Rezultatul testului<br>Aptima HPV 16 18/45<br>Genotype Assay | Criterii   |
|--|--|
| Negativ - 16<br>Negativ - 18/45                              | $CI/HPV\ 16\ RLU \geq \text{Prag pentru CI și}$<br>$HPV\ 16\ S/CO < 1,00$ și<br>$HPV\ 18/45\ S/CO < 1,00$  |
| Negativ - 16<br>Pozitiv - 18/45                              | $HPV\ 16\ S/CO < 1,00$ și<br>$HPV\ 18/45\ S/CO \geq 1,00$ și<br>$HPV\ 18/45\ RLU \leq 3.000.000$   |
| Pozitiv - 16<br>Negativ - 18/45                              | $HPV\ 16\ S/CO \geq 1,00$ și<br>$CI/HPV\ 16\ RLU \leq 4.000.000$ și<br>$HPV\ 18/45\ S/CO < 1,00$   |
| Pozitiv - 16<br>Pozitiv - 18/45                              | $HPV\ 16\ S/CO \geq 1,00$ și<br>$CI/HPV\ 16\ RLU \leq 4.000.000$ și<br>$HPV\ 18/45\ S/CO \geq 1,00$ și<br>$HPV\ 18/45\ RLU \leq 3.000.000$   |
| Nevalid  | $HPV\ 16\ S/CO < 1,00$ și<br>$HPV\ 18/45\ S/CO < 1,00$ și<br>$CI/HPV\ 16\ RLU < \text{Prag pentru CI}$<br>sau<br>$CI/HPV\ 16\ RLU > 4.000.000$<br>sau<br>$HPV\ 18/45\ RLU > 3.000.000$ |



## Limitări

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

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

Prevalența infecției cu HPV de risc înalt variază mult și este influențată de câțiva factori, vârsta fiind cel mai mare contributor. Multe studii au investigat prevalența HPV ca fiind determinată de detecția ADN HPV, totuși câteva studii raportează prevalența pe baza detecției ARNm oncogen al HPV. Paciente din diverse unități clinice (n=18) reprezentând o distribuție geografică amplă și o populație diversă (10 state din Statele Unite ale Americii) s-au înscris într-un studiu clinic prospectiv cunoscut sub denumirea de studiu CLEAR pentru a evalua testul Aptima HPV, care detectează 14 tipuri de HPV cu risc ridicat. Probele recoltate de la paciente în cadrul studiului clinic CLEAR cu rezultatele pozitive ale testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther au fost evaluate în trei unități de testare în baza testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, într-un studiu clinic separat. Prevalența HPV 16, 18/45, precum și celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat au fost observate în cadrul studiului clinic, pe baza rezultatelor testării cu testul Aptima HPV și ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, a fost clasificată, în general, pe grupe de vârstă și pe unitate de testare. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Rezultatele sunt indicate în Tabel 1 pentru populațiile ASC-US (celule scuamoase atipice de importanță nedeterminată) și NILM (negative cu leziune intraepitelială sau cu caracter malign).

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

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

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

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

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

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

## Performanța testului în cadrul sistemului Panther

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype a fost lansat pentru prima dată în sistemul Tigris DTS, în 2012. În 2013, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza testul Aptima HPV 16 18/45 pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici, alternativă la sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

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

Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther a fost evaluată utilizând eșantioanele citologice de referință recoltate de la pacientele care au consimțit pe parcursul studiului clinic multicentric, prospectiv, din SUA, cunoscut ca studiul clinic CLEAR.

### Studiul CLEAR - Evaluarea inițială

Studiul CLEAR a fost efectuat pentru a determina performanța clinică a testului Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS, în detectarea neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad II sau a bolii cervicale mai grave ( $\geq$ CIN2). Studiul TRIAL a inclus o evaluare inițială și o evaluare de urmărire, timp de 3 ani. Pacientele s-au înscris fie în studiul ASC-US, fie în studiul NILM pe baza rezultatelor de referință pentru citologie în mediu lichid ThinPrep de la screening-ul de rutină ce viza cancerul de col uterin. Populația studiului ASC-US a inclus paciente cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US, iar populația studiului NILM a inclus paciente cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM.

Au fost înrolate paciente din 18 centre clinice, în principal, clinici de obstetrică/ginecologie, care acopereau o amplă distribuție geografică și o populație diversă. La vizita inițială, eșantioanele citologice de referință reziduale au fost testate cu testul Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS și un test ADN HPV aprobat de FDA. Aceste eșantioane au fost împărțite în alicote care au fost arhivate și depozitate la  $-70^{\circ}\text{C}$  până când au fost testate cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, pe sistemul Panther, în studiul clinic de testare pe Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

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

În cadrul studiului NILM, pacientele cu rezultate pozitive la testul Aptima HPV, în cadrul sistemului Tigris DTS și/sau la testul ADN HPV aprobat de FDA, precum și pacientele selectate aleatoriu cu rezultate negative la ambele teste au fost trimise pentru colposcopie la evaluarea inițială. A fost obținută o biopsie ECC de la fiecare pacientă căreia i s-a efectuat o colposcopie. Biopsiile prin ciupire au fost obținute exclusiv din leziuni vizibile (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune).

Starea bolii a fost determinată în baza unui panou de analiză histologică în consens, care s-a bazat pe acordul între cel puțin 2 experți patologi. Experților patologi nu li s-a prezentat starea HPV și citologică a pacientelor și nici diagnosticele de histologie ale celuilalt. Dacă cei 3 patologi au fost în dezacord, toți cei 3 patologi au analizat lame la un microscop cu capete multiple, pentru a ajunge la un consens. Investigatorilor, medicilor și pacientelor nu li s-au comunicat rezultatele testului HPV până după finalizarea colposcopiei, pentru a evita influențarea.

La vizita inițială, performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, pentru detecția de  $\geq$ CIN2 și neoplazia cervicală intraepitelială de gradul 3 sau o boală cervicală mai severă ( $\geq$ CIN3) a fost evaluată în funcție de starea bolii cervicale, determinate la vizita inițială.

### Studiul CLEAR - Evaluare de urmărire

Paciente din studiul NILM din cadrul a 14 unități clinice au fost eligibile să participe la faza de urmărire timp de 3 ani a studiului dacă: i) au efectuat o colposcopie la vizita inițială și nu au avut un rezultat  $\geq$ CIN2 sau ii) nu au efectuat o colposcopie la vizita inițială. Faza de urmărire a studiului a constat din vizite anuale. La aceste vizite, recoltarea de probe cervicale a fost efectuată pentru fiecare femeie și unele femei au fost, de asemenea, testate cu un test HPV aprobat de FDA. Pacientele cu rezultate citologice ASC-US sau mai severe în timpul perioadei de urmărire au fost trimise pentru colposcopie, utilizând aceleași proceduri de biopsie și examinare histologică efectuate în cadrul evaluării inițiale. Starea bolii cervicale la vizita de urmărire a fost considerată „negativă” pe baza citologiei NILM sau pentru pacientele cu rezultatele anormale la testele citologice, pe baza unui panou de analiză histologică în consens normal sau CIN1. S-a considerat că pacientele care au avut  $\geq$ CIN2, detectat în timpul perioadei de urmărire, au finalizat urmărirea și nu au participat la vizite după detectarea  $\geq$ CIN2. S-a considerat că pacientele care nu au avut  $\geq$ CIN2 detectat în timpul perioadei de urmărire, dar care au participat la o vizită de studiu de urmărire în anul 1 și/sau urmărire în anul 2 și care au participat la o vizită de studiu de urmărire în anul 3, au finalizat urmărirea.

Obiectivul studiului de urmărire a fost de a compara riscul cumulat pe 3 ani de boală cervicală la femeile cu rezultate pozitive, la vizita inițială, la testul Aptima HPV și pozitive, la vizita inițială, la testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, cu un risc cumulat pe 3 ani de boală cervicală la femeile cu rezultate pozitive, la vizita inițială, la testul Aptima HPV și negative, la vizita inițială, la testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Statusul bolii cervicale pe 3 ani a fost determinat după cum urmează:

- Status pozitiv de boală cervicală ( $\geq$ CIN2 și/sau  $\geq$ CIN3) – Paciente care au avut  $\geq$ CIN2, detectat la vizita inițială sau în timpul monitorizării.
- Status negativ de boală cervicală (<CIN2) – Paciente care au finalizat urmărirea fără detectarea  $\geq$ CIN2 și despre care nu s-a considerat că au un status de boală cervicală „nedeterminată”.
- Status de boală cervicală nedeterminată – Pacientele care au avut rezultate anormale la testele citologice în timpul urmăririi și care nu au avut un rezultat ulterior la panoul de analiză histologică în consens sau femei cu citologie inadecvată la ultima vizită.
- Pierdute din urmărire – Paciente care nu au finalizat urmărirea și despre care nu s-a considerat că au un status „nedeterminat” de boală cervicală.

S-a evaluat performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3, în legătură cu un status de boală cervicală, timp de 3 ani.

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

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

Din cele 353 de paciente evaluabile cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther, 118 paciente au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 235 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11, așa cum s-a detectat în urma testului Aptima HPV (adică, HPV de tip 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68). Un surplus de 539 de paciente evaluabile cu vârstă peste 21 de ani cu rezultate citologice ASC-US au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Prevalența de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 în cazul pacientelor evaluabile cu rezultate citologice ASC-US a fost de 9,1% și, respectiv, 3,8%. Pe baza testării cu sistemul Panther, rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 2.

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

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

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

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

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

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

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

Riscul absolut de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatul testului Aptima HPV este indicat în Tabel 3. Riscul de  $\geq$ CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 28,8% comparativ cu 14,0% în cazul pacientelor la care s-a observat unul sau mai multe tipuri din cele 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 2,6 % în cazul femeilor la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscul absolut este indicat pe grupe de vârstă în Tabel 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

Riscul relativ de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay este indicat în Tabel 5. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 11,1 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 22,8 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 2,1 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 4,0 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

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

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

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

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

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

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

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

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

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



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

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

Din cele 259 de paciente evaluabile cu stare concluzivă a bolii și rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, la vizita inițială, 65 au avut rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45; 194 au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multor tipuri HPV cu risc ridicat din cele 11. Un surplus de 549 de paciente evaluabile cu vârstă peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM și o stare concluzivă a bolii, au avut rezultate negative în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther. Un rezultat negativ în urma testului Aptima HPV indică faptul că niciunul din cele 14 tipuri de HPV cu risc ridicat nu este prezent și că acestea au fost considerate ca negative în urma testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, în scopul analizei. Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în funcție de rezultatul testului Aptima HPV și diagnosticele din panoul de analiză histologică în consens sunt indicate în Tabel 7.

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

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

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

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

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

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

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

Din cele 491 de paciente cu rezultate pozitive în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Panther și rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Panther, 232 de paciente au avut o stare a bolii neverificată (inclusiv nedeterminată) (Tabel 8). Din cele 10.348 de paciente cu rezultate negative în urma testului Aptima HPV din cadrul studiului CLEAR original, 9.799 au avut o stare a bolii neverificată. Deoarece studiul a fost proiectat astfel încât doar pacientelor selectate aleatoriu cu rezultate negative atât în urma testului Aptima HPV în cadrul sistemului Tigris DTS și al testului ADN aprobat de FDA să li se dea trimeri către colposcopie, procentul de paciente cu stare de boală neverificată a fost ridicat în cadrul acestui grup (96,2%). Pentru a ajusta această deviație de verificare, s-a utilizat o metodă de imputație multiplă pentru a estima numărul de paciente afectate de boală care ar fi putut fi identificate dacă toate pacientele ar fi fost supuse colposcopiei ținând cont de rezultatele testului. Pentru această metodă, statusul bolii lipsă a fost imputat pe baza rezultatelor testului Aptima HPV pe Sistemul Panther, testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay pe sistemul Panther și testului ADN al HPV aprobat de FDA. Sunt indicate atât estimările de performanță ajustate la deviația de verificare, cât și estimările de performanță neajustate pe baza eșantionului de 808 de paciente cu starea bolii verificate.

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

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

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

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

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

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

Riscurile absolute ajustate de îmbolnăvire ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) la vizita inițială conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatul testului Aptima HPV este indicat în Tabel 9a. Riscul de  $\geq$ CIN2 în cazul pacientelor cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 a fost de 9,7% comparativ cu 3,2% în cazul pacientelor la care s-a observat unul sau mai multe tipuri din cele 11 tipuri de HPV cu risc ridicat și 0,7% în cazul femeilor la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Riscurile absolute neajustate de îmbolnăvire sunt indicate, în general, în Tabel 9b și pe grupe de vârstă în Tabel 10.

**Tabel 9a:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc absolut de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări ajustate la deviația de verificare) la vizita inițială

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

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

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

**Tabel 9b:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc absolut de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV (Estimări neajustate) la vizita inițială

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

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

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

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

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

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

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

Riscul relativ de îmbolnăvire privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay (Test de genotipare HPV 16 18/45 Aptima) este indicat în Tabel 11 (ajustat la deviația de verificare) și Tabel 12 (neajustat). Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 12,9 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 53,3 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care nu s-au observat tipuri HPV cu risc ridicat. Pacientele cu HPV de tip 16, 18 și/sau 45 au fost de 3,0 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN2 și de 4,8 ori mai dispuse să aibă  $\geq$ CIN3 decât pacientele la care s-au observat unul sau mai multe din celelalte 11 tipuri de HPV cu risc ridicat.

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

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

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

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

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

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

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

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

Coeficienții de probabilitate ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) la vizita inițială conform rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt indicați în Tabel 13 (ajustați la deviația de verificare) și Tabel 14 (neajustați). Probabilitatea prezenței HPV de tipul 16, 18 și/sau 45 a fost de 11,2 ori mai mare la o pacientă cu  $\geq$ CIN2 și de 24,1 ori mai mare la o pacientă cu  $\geq$ CIN3 la vizita inițială.

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

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

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

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

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

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

CI = Interval de încredere, HR = Risc ridicat

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

## Populația NILM ≥ 30 ani: Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay după 3 ani de urmărire

10.822 de femei cu vârsta de 30 de ani și peste 30 de ani cu rezultate citologice NILM și rezultate pozitive ale testului Aptima HPV assay și rezultate valide ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sau rezultate negative ale testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, la vizita inițială, au fost eligibile pentru faza de urmărire. Dintre femeile fără ≥CIN2, 67,0 % (7.235/10.802) dintre acestea au finalizat un test Papanicolau în anul 1 de urmărire, 60,3 % (6.505/10.793) în anul 2 și 58,7 % (6.330/10.786) în anul 3. Per ansamblu, 58,8 % (6.366/10.822) dintre femei au finalizat studiul (au avut ≥CIN2 la vizita inițială sau în timpul urmăririi) și/sau au finalizat vizitele solicitate.

Dintre cei 10.822 de subiecți, 490 (4,5 %) de femei au avut rezultate pozitive ale testului Aptima HPV assay și rezultatele valide ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay la vizita inițială. Dintre aceste 490 de femei, 247 (50,4 %) au avut un status al bolii fie pozitiv, fie negativ, timp de 3 ani, pe baza rezultatelor citologice sau de colposcopie/biopsie. Douăzeci și cinci (25) de femei au avut ≥CIN2 inclusiv 18 cu ≥CIN3; 222 de femei au avut histologie normală/CIN1.

Dintre cele 247 de femei evaluabile cu status al bolii pe 3 ani și rezultate pozitive ale testului Aptima HPV, 47 (19,0 %) au avut rezultate pozitive ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, indicând prezența HPV 16 și/sau HPV 18/45 peste pragul clinic; 200 (81,0 %) au avut rezultate negative, indicând prezența unuia sau a mai multora dintre cele 11 tipuri de HPV cu risc ridicat peste pragul clinic.

Restul de 10.332 de femei au avut rezultate negative ale testului Aptima HPV assay la vizita inițială, în timpul studiului CLEAR. Dintre acestea, 57,6 % (5.946/10.322) au avut un status al bolii pe 3 ani. În scopul analizei, pacientele cu rezultate negative ale testului Aptima HPV au avut rezultate negative și ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay la vizita inițială și panoul de analiză histologică în consens stabilit, referitor la starea bolii la 3 ani (include evaluarea de la vizita inițială și urmărirea), sunt prezentate în Tabel 15.

**Tabel 15:** Populația NILM ≥ 30 de ani: Clasificarea femeilor eligibile pentru faza de urmărire în funcție de rezultatele de la vizita inițială pentru testul Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay și Aptima HPV Assay și statusul bolii determinat la vizita inițială și fazele de urmărire

| Aptima HPV<br>Rezultatul<br>testului | Rezultatul testului GT-AHPV  | Interpretare          | Statusul bolii după 3 ani (Include vizita inițială și evaluarea de urmărire) |               |        |      |      |      |                |        |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--|---------------|--------|------|------|------|----------------|--------|
|                                      |                              |                       | Pierdut<br>din<br>urmărire   | Nedeterminat* | Normal | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Cancer         | Total  |
| Pozitiv                              | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg | HPV 16 Poz            | 25   | 2             | 16     | 0    | 1    | 5    | 1              | 50     |
|                                      | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz | HPV 18/45<br>Poz      | 22   | 3             | 18     | 2    | 2    | 0    | 2              | 49     |
|                                      | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Poz | HPV 16 &<br>18/45 Poz | 1  | 0             | 0      | 0    | 0    | 0    | 0              | 1      |
|                                      | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Neg | Alte HR<br>HPV Poz    | 168  | 22            | 178    | 8    | 4    | 10   | 0              | 390    |
| Total                                |                              |                       | 216  | 27            | 212    | 10   | 7    | 15   | 3              | 490    |
| Negativ                              | HPV 16/18/45 Neg**           | HR HPV Neg            | 4.150  | 236           | 5.879  | 46   | 16   | 5    | 0              | 10.332 |
| Total                                |                              |                       | 4.366  | 263           | 6.091  | 56   | 23   | 20   | 3 <sup>^</sup> | 10.822 |

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

\*Pacientele care au avut rezultate anormale la testele citologice în timpul urmăririi și care nu au avut un rezultat ulterior la analiza histologică în consens sau paciente cu citologie inadecvată la ultima lor vizită

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

<sup>^</sup>Trei paciente aveau adenocarcinom in situ (AIS).

Riscul cumulat al bolii timp de 3 ani ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) se bazează pe estimarea Kaplan-Meier (analiza tabelul vieții) și include boala detectată la vizita inițială sau la urmărire. Femeile care au avut unele indicații de boală (ASC-US sau rezultate citologice mai grave), dar fără rezultate în panoul de analiză histologică în consens au fost incluse în analiză folosind o metodă de imputare pentru a prezice numărul de paciente cu boală care ar fi identificate dacă li s-ar efectua o colposcopie.

Riscurile absolute de îmbolnăvire cumulate pe 3 ani ( $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3) în funcție de rezultatele testului Aptima HPV și Aptima HPV 16 18/45 genotype assay sunt prezentate în Tabel 16. Riscul relativ de îmbolnăvire cumulat pe 3 ani privind rezultatele pozitive versus cele negative ale testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay este indicat în Tabel 17.

**Tabel 16:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc absolut cumulat pe 3 ani de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV la vizita inițială

| Rezultatul testului Aptima HPV | Rezultatul testului GT-AHPV     | Interpretare                | $\geq$ CIN2           | $\geq$ CIN3           |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                |                                 |                             | Risc absolut (CI 95%) | Risc absolut (CI 95%) |
| Pozitiv                        | HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45 Poz | HPV 16 și/sau HPV 18/45 Poz | 16,5<br>(9,4, 28,1)   | 11,9<br>(6,0, 22,8)   |
|                                | HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg       | Doar HPV 16 Poz             | 21,4<br>(10,8, 39,7)  | 18,6<br>(8,7, 37,3)   |
|                                | HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz       | Doar HPV 18/45 Poz          | 12,2<br>(4,7, 29,6)   | 5,4<br>(1,3, 21,1)    |
|                                | HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz       | HPV 16 & 18/45 Poz          | N/A                   | N/A                   |
|                                | HPV 16/18/45 Neg                | Alte HR HPV Poz             | 5,7<br>(3,4, 9,5)     | 3,8<br>(2,0, 7,2)     |
|                                | Poz sau Neg                     | HR HPV Poz                  | 7,9<br>(5,4, 11,3)    | 5,4<br>(3,5, 8,5)     |
| Negativ                        | HPV 16/18/45 Neg**              | HR HPV Neg                  | 0,3<br>(0,2, 0,5)     | 0,1<br>(0,0, 0,2)     |
| Prevalență                     |                                 |                             | 0,7%                  | 0,3%                  |

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay; HR = Risc ridicat, N/A = Nu se aplică; Neg = Negativ, Pos = Pozitiv

\*Riscurile cumulate pe 3 ani, ajustate pentru alte posibile deviații, au fost similare cu riscurile în acest tabel. Ca urmare a diferențelor anticipate dintre riscuri în anul 1 și anul 2 pentru cele două grupuri de paciente din studiul de urmărire (cele cu colposcopie la vizita inițială și cele fără colposcopie la vizita inițială), a fost raportat doar riscul cumulat pe 3 ani pentru grupurile combinate.

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

**Tabel 17:** Populația NILM  $\geq$  30 ani: Risc relativ cumulat pe 3 ani de  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 conform rezultatelor testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ale testului Aptima HPV la vizita inițială

| Interpretarea testului Aptima**            | $\geq$ CIN2           | $\geq$ CIN3            |
|--|-----------------------|------------------------|
|  | Risc relativ (CI 95%) | Risc relativ (CI 95%)  |
| HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs HR HPV Neg      | 51,2<br>(25,9, 101,0) | 129,6<br>(42,7, 393,5) |
| HPV 16 și/sau 18/45 Poz vs Alte HR HPV Poz | 2,9<br>(1,4, 6,2)     | 3,1<br>(1,2, 7,9)      |
| Alte HR HPV Poz vs HR HPV Neg              | 17,6<br>(8,9, 34,9)   | 42,0<br>(14,2, 124,0)  |
| HR HPV Poz vs HR HPV Neg                   | 24,3<br>(13,7, 43,2)  | 59,5<br>(22,0, 161,0)  |
| Prevalență                                 | 0,7%                  | 0,3%                   |

CI = Interval de încredere; HR = Risc ridicat; Neg = Negativ; Pos = Pozitiv

\*Riscurile cumulate pe 3 ani, ajustate pentru alte posibile deviații, au fost similare cu riscurile în acest tabel. Ca urmare a diferențelor anticipate dintre riscuri în anul 1 și anul 2 pentru cele două grupuri de paciente din studiul de urmărire (cele cu colposcopie la vizita inițială și cele fără colposcopie la vizita inițială), a fost raportat doar riscul cumulat pe 3 ani pentru grupurile combinate.



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

Prevalența cumulată pe 3 ani a  $\geq$ CIN2 și  $\geq$ CIN3 la femeile cu rezultate citologice NILM la vizita inițială au fost de 0,7 % și, respectiv, 0,3 %. Riscul relativ al detecției  $\geq$ CIN2 pentru femeile cu rezultate pozitive la HPV 16 și 18/45 față de alte rezultate pozitive de HR HPV a fost de 2,9 (95 % CI: 1,4, 6,2), indicând că  $\geq$ CIN2 a fost detectat la femeile cu rezultate pozitive la HPV 16 și/sau 18/45 de 2,9 ori mai frecvent decât la femeile cu alte rezultate pozitive HR HPV. Riscul relativ de  $\geq$ CIN3 a fost de 3,1 (95 % CI: 1,2, 7,9). Riscul relativ al detecției  $\geq$ CIN2 pentru femeile cu rezultate pozitive la alte HR HPV față de rezultate negative de HR HPV a fost de 17,6 (95 % CI: 8,9, 34,9), indicând că  $\geq$ CIN2 a fost detectat la femeile cu rezultate pozitive la Alte HR HPV de 17,6 ori mai frecvent decât la femeile cu alte rezultate negative HR HPV. Riscul relativ de  $\geq$ CIN3 a fost de 42,0 (95 % CI: 14,2, 124,0).

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

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath au fost recoltate de la paciente din Canada care au primit recomandare de urmărire din următoarele motive: unul sau mai multe teste Papanicolau anormale, o infecție HPV sau altele. Un alicot (0,5 ml) din fiecare eșantion a fost transferat în tubul de transfer al eșantionului Aptima, apoi a fost tratat utilizând soluția de transfer Aptima. Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat cu testul Aptima HPV (n=500). Eșantioanele pozitive au fost apoi testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și rezultatele testului Aptima HPV sunt indicate în Tabel 18. Rezultate similare sunt indicate pentru testul HPV PCR disponibil pe piață, care diferențiază HPV 16 și HPV 18, dar nu și HPV 45, de celelalte genotipuri cu risc ridicat. Riscul relativ de îmbolnăvire pentru genotipul pozitiv versus rezultatele negative este indicat în Tabel 19 pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR.

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

| Rezultat HR HPV | Rezultat genotip                 | Interpretare                 | Risc absolut Aptima $\geq$ CIN3 (CI 95%) | Risc absolut HPV PCR $\geq$ CIN3 (CI 95%) |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------|--|---|
| Pozitiv         | HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz | HPV 16 și/sau HPV 18/45* Poz | 13,9<br>(10,8-17,0)                      | 13,9<br>(11,4-16,4)                       |
|                 | HPV 16 Poz și HPV 18/45* Neg     | Doar HPV 16 Poz              | 16,8<br>(12,4-21,3)                      | 16,2<br>(12,8-19,5)                       |
|                 | HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Poz | Doar HPV 18/45* Poz          | 6,1<br>(2,0-12,9)                        | 6,6<br>(2,1-13,9)                         |
|                 | HPV 16 Poz și/sau HPV 18/45* Poz | HPV 16 și HPV 18/45* Poz     | 25,0<br>(2,9-59,8)                       | 12,5<br>(1,3-34,5)                        |
|                 | HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg | Alte HR HPV Poz              | 2,1<br>(1,4-2,8)                         | 2,0<br>(1,4-2,7)                          |
|                 | Poz sau Neg                      | HR HPV Poz                   | 11,5<br>(10,3-12,4)                      | 10,7<br>(9,8-11,4)                        |
| Negativ**       | HPV 16 Neg și/sau HPV 18/45* Neg | HR HPV Neg                   | 1,1<br>(0,5-2,0)                         | 0,6<br>(0,2-1,4)                          |
| Prevalență (%)  |                                  |                              | 4,2%                                     | 4,6%                                      |

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

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

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

**Tabel 19:** Risc relativ de ≥CIN3 pentru rezultatele testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și testul HPV PCR disponibil pe piață

| Rezultatele testului Aptima                         |                             | Rezultatele testului HR PCR                         |                             |
|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| Interpretarea testului                              | Risc relativ ≥CIN3 (CI 95%) | Interpretarea testului                              | Risc relativ ≥CIN3 (CI 95%) |
| HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs HR HPV negativ       | 12,6<br>(5,9-27,0)          | HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs HR HPV negativ       | 23,3<br>(8,4-64,3)          |
| HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs alte HR HPV pozitive | 3,0<br>(1,6-5,5)            | HPV 16 și/sau 18/45 pozitiv vs alte HR HPV pozitive | 3,1<br>(1,8-5,3)            |
| Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative             | 4,2<br>(1,8-10,1)           | Alte HR HPV Pozitive vs HR HPV Negative             | 7,6<br>(2,6-22,4)           |
| HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ                    | 8,3<br>(4,0-17,3)           | HR HPV Pozitiv vs HR HPV Negativ                    | 14,4<br>(5,3-39,5)          |
| Prevalență  | 4,2%                        | Prevalență  | 4,6%                        |

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

Eșantioanele RTEC au fost recoltate de la paciente în cadrul vizitelor de screening și de urmărire de rutină și supuse testului Aptima HPV. Eșantioanele RTEC reziduale (n=378) cu un rezultat pozitiv al testului Aptima HPV au fost testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în cadrul sistemului Tigris DTS. Genotipul HPV din fiecare eșantion a fost determinat utilizând un test de genotipare ADN. Eșantioanele cu rezultate discordante între testul de genotipare (Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și ADN) au fost testate cu un test de determinare a succesiunii PCR cu transcriptază inversă validat pentru a soluționa starea HPV 16, HPV 18 și HPV 45. S-a determinat acordul clinic (pozitiv și negativ) al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat. Rezultatele au fost indicate în Tabel 20.

**Tabel 20:** Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în sistemul Tigris DTS pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în cazul eșantioanelor RTEC

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

Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

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

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

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

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

Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în sistemul Panther a fost determinat pe baza rezultatului dat de sistemul Tigris DTS, ca și metodă de referință. S-au calculat acordurile de procent pozitiv și negativ și intervalele de încredere reușită 95 % asociate. Rezultatele au fost indicate în Tabel 21.

**Tabel 21:** Acordul clinic privind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, în cadrul sistemului Panther, pentru detecția HPV 16, 18 și 45 cu risc ridicat în cazul eșantioanelor RTEC

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

Poz = Pozitiv, Neg = Negativ

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

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

## Comparația rezultatelor de la testul Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, în cadrul sistemului Panther, pentru probe clinice pre- și postcitologie ThinPrep

Un studiu a fost efectuat pentru a evalua acordul rezultatului testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, în cadrul sistemului Panther, în probele cervicale testate înainte (pre-citologie) sau după (post-citologie) procesarea citologică pe procesorul ThinPrep 5000.

Probele au provenit de la pacienți cărora li s-au recoltat probe cervicale și scufundate în flacoane de test Papanicolau ThinPrep ca parte a standardului de îngrijire pentru cancerul cervical.

Pentru fiecare subiect, au fost transferate manual două alicote de 1 ml de eșantion cervical, depozitat în flaconul de test Papanicolau ThinPrep într-o eprubetă de transfer de probă (Proba A și Proba B pre-citologie). După procesarea cu ThinPrep 5000, 1 ml din eșantionul rezidual de ThinPrep a fost transferat în eprubeta de transfer eșantion Aptima (Proba C post-citologie).

Au fost evaluate în total 214 probe cu rezultate pozitive la testul Aptima HPV assay folosind testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay. Frecvența HPV 16 și/sau HPV 18/45, detectate de test, este prezentată în Tabel 22 pentru populația totală, în Tabel 23 pentru populația NILM ( $\geq 30$  de ani) și în Tabel 24 pentru populația ASC-US ( $\geq 21$  de ani). Doar probele cu rezultate pozitive la testele Aptima HPV pentru proba A sau proba B și pozitive pentru proba C au fost incluse în analiză.

**Tabel 22:** Populația totală<sup>1</sup>: Frecvența genotipurilor HPV 16 și/sau 18/45, detectate de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay în probele pre- și postcitologie

|                                     |  | Probele A și B precitologie  |                              |  |                           |
|-------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
|                                     |  | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz | Alte HR<br>HPV <sup>3</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | Nedeterminat <sup>4</sup> |
| Proba C Post-citologie <sup>2</sup> | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg                         | 18                           | 0                            | 0  | 2                         |
|                                     | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz                         | 0                            | 9                            | 2  | 4                         |
|                                     | HPV 16 Poz și<br>HPV 18/45 Poz                       | 0                            | 0                            | 0  | 1                         |
|                                     | Alte HR<br>HPV <sup>3</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | 0                            | 0                            | 175  | 3                         |

HR = Risc ridicat; Neg = Negativ; Poz = Pozitiv.

<sup>1</sup> Populația totală include >ASC-US, NILM, ASC-US.

<sup>2</sup> Toate probele au un set complet de rezultate pentru un eșantion pe testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

<sup>3</sup> Genotipuri HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și/sau 68.

<sup>4</sup> Include probe în care cel puțin o probă de precitologie (fie A sau B) este negativă pentru HPV 16 și/sau HPV 18/45.

**Tabel 23:** Populația NILM ≥ 30: Frecvența genotipurilor HPV 16 și/sau 18/45, detectate de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay în probele pre- și postcitologie

|                                    |  | Probele A și B precitologie  |                              |  |                           |
|------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
|                                    |  | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz | Alte HR<br>HPV <sup>2</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | Nedeterminat <sup>3</sup> |
| Proba C Postcitologie <sup>1</sup> | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg                         | 5                            | 0                            | 0  | 2                         |
|                                    | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz                         | 0                            | 1                            | 0  | 1                         |
|                                    | Alte HR<br>HPV <sup>2</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | 0                            | 0                            | 71   | 2                         |

HR = Risc ridicat; Neg = Negativ; Poz = Pozitiv.

<sup>1</sup> Toate probele au un set complet de rezultate pentru un eșantion pe testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

<sup>2</sup> Genotipuri HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și/sau 68.

<sup>3</sup> Include probe în care cel puțin o probă de precitologie (fie A sau B) este negativă pentru HPV 16 și/sau HPV 18/45.

**Tabel 24:** Populația ASC-US ≥ 21: Frecvența genotipurilor HPV 16 și/sau 18/45, detectate de Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay în probele pre- și postcitologie

|                                       |  | Probele A și B precitologie  |                              |  |                           |
|---------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
|                                       |  | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz | Alte HR<br>HPV <sup>2</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | Nedeterminat <sup>3</sup> |
| Proba C<br>Postcitologie <sup>1</sup> | HPV 16 Poz,<br>HPV 18/45 Neg                         | 3                            | 0                            | 0  | 0                         |
|                                       | HPV 16 Neg,<br>HPV 18/45 Poz                         | 0                            | 3                            | 1  | 1                         |
|                                       | Alte HR<br>HPV <sup>2</sup> Poz,<br>HPV 16/18/45 Neg | 0                            | 0                            | 48   | 0                         |

HR = Risc ridicat; Neg = Negativ; Poz = Pozitiv.

<sup>1</sup> Toate probele au un set complet de rezultate pentru un eșantion pe testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay.

<sup>2</sup> Genotipuri HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și/sau 68.

<sup>3</sup> Include probe în care cel puțin o probă de precitologie (fie A sau B) este negativă pentru HPV 16 și/sau HPV 18/45.

## Sensibilitatea analitică

Limita de detecție (LoD) la pragul clinic este concentrația care determină un rezultat pozitiv (peste pragul clinic) în 95 % dintre cazuri. Valoarea LoD a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost estimată prin testarea subiectului sau a grupurilor de eșantioane clinice pentru citologie în mediu lichid ThinPrep cu rezultat negativ, înșămânțate cu transcripțiile HPV *in vitro* sau celulele de cultură infectate cu HPV (SiHa, HeLa și MS751, ATCC, Manassas, Virginia) cu diverse concentrații. Pentru panourile cu transcripții *in vitro*, 60 de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele două loturi cu reactivi, pentru un număr total de 120 de replicare. În ceea ce privește panourile de linii celulare, 30 de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele două loturi cu reactivi pentru un număr total de 60 de replicare. Testarea s-a realizat timp de opt zile, cu cel puțin trei procesări pe zi și cinci replicare ale unui genotip dat testate la fiecare procesare. Limita de detecție de 95 % (Tabel 25) a fost calculată în analiză de regresie Probit a rezultatelor de pozitivitate pentru fiecare panou de diluție.

**Tabel 25:** Limita de detecție a pragului clinic al testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay

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

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

## Precizia testului

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

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

Membrii panoului sunt descriși în Tabel 26a și Tabel 26b, alături de un rezumat al acordului cu rezultatele preconizate pentru HPV 16 și, respectiv, HPV 18/45. Tabel 27 prezintă valorile analitului S/CO HPV 16 și HPV 18/45 la percentilele 2,5, 50 și 97,5 din distribuția S/CO. Variabilitatea analitului S/CO al HPV 16 este prezentată în Tabel 28 pentru Studiul 1 și Tabel 29 pentru Studiul 2, pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv așteptat pentru HPV 16. Variabilitatea analitului S/CO al HPV 18/45 este prezentată în Tabel 30 pentru Studiul 1 și Tabel 31 pentru Studiul 2, pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv așteptat pentru HPV 18/45.

**Tabel 26a:** Studiul 1 și 2 de precizie Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 16

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)  | HPV 16<br>Rezultat anticipat | Acord procent (95% CI)             |                                    |
|--|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|  |                              | Studiu 1<br>(3 unități de testare) | Studiu 2<br>(1 unitate de testare) |
| HPV 16 IVT (240 copii)<br>Înalt-pozitiv  | Pozitiv                      | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| HPV 18 IVT (260 copii)<br>Înalt-pozitiv  | Negativ                      | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| HPV 45 IVT (350 copii)<br>Înalt-pozitiv  | Negativ                      | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)     | 99,4 (161/162)<br>(96,6, 99,9)     |
| Probă clinică 1 HPV 16<br>Înalt-pozitiv  | Pozitiv                      | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| Probă clinică 1 HPV 18/45<br>Înalt-pozitiv   | Negativ                      | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (161/161)<br>(97,7, 100)       |
| Celule SiHa (4 celule) Nivel înalt-pozitiv & celule HeLa (0,7 celule) - scăzut-pozitiv   | Pozitiv                      | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| Celule SiHa (0,4 celule) - Nivel scăzut-pozitiv & celule HeLa (7 celule) - înalt-pozitiv | Pozitiv                      | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)     | 97,5 (158/162)<br>(94,0, 99,1)     |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | Pozitiv                      | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)     | 97,5 (158/162)<br>(94,0, 99,1)     |

Tabel 26a: Studiul 1 și 2 de precizie Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 16 (continuare)

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

CI = Interval de încredere reușită

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

Tabel 26b: Studiul 1 și 2 de precizie Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 18/45

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție) | Rezultat<br>preconizat HPV<br>18/45 | Acord procent (95% CI)             |                                    |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|   |                                     | Studiu 1<br>(3 unități de testare) | Studiu 2<br>(1 unitate de testare) |
| HPV 16 IVT (240 copii)<br>Înalt-pozitiv           | Negativ                             | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| HPV 18 IVT (260 copii)<br>Înalt-pozitiv           | Pozitiv                             | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| HPV 45 IVT (350 copii)<br>Înalt-pozitiv           | Pozitiv                             | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| Probă clinică 1 HPV 16<br>Înalt-pozitiv           | Negativ                             | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)       |
| Probă clinică 1 HPV 18/45<br>Înalt-pozitiv        | Pozitiv                             | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)       | 100 (161/161)<br>(97,7, 100)       |

Table 26b: Studiul 1 și 2 de precizie Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Descrierea panoului și acord de procent cu rezultate preconizate HPV 18/45 (continuare)

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

CI = Interval de încredere reușită

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



**Tabel 27:** Studiul 1 și 2 de precizie Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Distribuția percentilei valorilor analiților S/CO pentru HPV 16 și HPV 18/45

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)   | Percentila S/CO Analit HPV 16      |      |        |                                    |      |        | Percentila S/CO Analit HPV 18/45   |      |        |                                    |      |        |
|---|------------------------------------|------|--------|------------------------------------|------|--------|------------------------------------|------|--------|------------------------------------|------|--------|
|   | Studiu 1<br>(3 unități de testare) |      |        | Studiu 2<br>(1 unitate de testare) |      |        | Studiu 1<br>(3 unități de testare) |      |        | Studiu 2<br>(1 unitate de testare) |      |        |
|   | 2.5th                              | 50th | 97.5th | 2.5th                              | 50th | 97.5th | 2.5th                              | 50th | 97.5th | 2.5th                              | 50th | 97.5th |
| HPV 16 IVT (240 copii)<br>Înalt-pozitiv   | 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 copii)<br>Înalt-pozitiv   | 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 copii)<br>Înalt-pozitiv   | 0,00                               | 0,22 | 0,43   | 0,08                               | 0,24 | 0,41   | 4,37                               | 4,92 | 8,78   | 4,40                               | 5,05 | 5,99   |
| Probă clinică 1 HPV 16<br>Înalt-pozitiv   | 2,49                               | 3,12 | 3,34   | 2,67                               | 3,10 | 3,41   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   |
| Probă clinică 1 HPV 18/45<br>Înalt-pozitiv  | 0,00                               | 0,30 | 0,56   | 0,15                               | 0,33 | 0,50   | 4,95                               | 6,67 | 8,95   | 4,49                               | 6,22 | 8,27   |
| Celule SiHa (4 celule) – Nivel înalt-pozitiv<br>& celule HeLa (0,7 celule) – scăzut-pozitiv | 2,48                               | 3,26 | 3,60   | 2,83                               | 3,29 | 3,62   | 3,76                               | 4,64 | 6,16   | 4,12                               | 4,58 | 5,28   |
| Celule SiHa (0,4 celule) – Nivel scăzut-pozitiv<br>& celule HeLa (7 celule) – înalt-pozitiv | 1,14                               | 2,77 | 3,40   | 1,25                               | 2,95 | 3,47   | 4,01                               | 4,87 | 6,73   | 4,36                               | 4,70 | 5,34   |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Scăzut-pozitiv  | 1,60                               | 2,81 | 3,24   | 1,13                               | 2,70 | 3,26   | 0,00                               | 0,00 | 0,09   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   |
| Celule HeLa (0,7 celule)<br>Scăzut-pozitiv  | 0,00                               | 0,31 | 0,56   | 0,17                               | 0,33 | 0,52   | 3,63                               | 5,11 | 7,17   | 4,15                               | 5,15 | 5,66   |
| Celule MS751 (0,2 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv   | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv   | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv   | 0,00                               | 0,24 | 0,43   | 0,12                               | 0,24 | 0,39   | 1,57                               | 4,81 | 8,91   | 2,04                               | 4,80 | 5,85   |
| Probă clinică 2 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv  | 1,37                               | 2,95 | 3,51   | 1,25                               | 2,90 | 3,30   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   |
| Probă clinică 3 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv  | 1,80                               | 2,96 | 3,58   | 1,15                               | 2,84 | 3,26   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   | 0,00                               | 0,00 | 0,00   |
| Probă clinică 2 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv   | 0,03                               | 0,28 | 0,46   | 0,16                               | 0,33 | 0,46   | 2,50                               | 4,20 | 7,04   | 0,69                               | 3,60 | 4,85   |
| Probă clinică 3 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv   | 0,00                               | 0,32 | 0,54   | 0,14                               | 0,32 | 0,48   | 2,37                               | 4,83 | 8,07   | 1,68                               | 4,08 | 7,21   |
| Celule SiHa (0,001 celule)<br>Înalt-negativ   | 0,28                               | 0,32 | 1,12   | 0,28                               | 0,31 | 0,43   | 0,00                               | 0,00 | 0,04   | 0,00                               | 0,00 | 0,02   |
| Celule HeLa (0,001 celule)<br>Înalt-negativ   | 0,28                               | 0,33 | 0,43   | 0,29                               | 0,32 | 0,36   | 0,00                               | 0,00 | 1,28   | 0,00                               | 0,00 | 0,87   |
| Celule MS751 (0,006 celule)<br>Înalt-negativ  | 0,17                               | 0,32 | 0,35   | 0,27                               | 0,32 | 0,36   | 0,00                               | 0,01 | 4,32   | 0,00                               | 0,01 | 2,03   |
| Probă clinică negativă 1-HPV  | 0,24                               | 0,32 | 0,35   | 0,28                               | 0,31 | 0,35   | 0,00                               | 0,00 | 0,03   | 0,00                               | 0,00 | 0,02   |
| Probă clinică negativă 2-HPV  | 0,27                               | 0,32 | 0,35   | 0,29                               | 0,32 | 0,34   | 0,00                               | 0,00 | 0,03   | 0,00                               | 0,00 | 0,03   |
| PreservCyt 1 HPV-negativ  | 0,27                               | 0,33 | 0,37   | 0,30                               | 0,33 | 0,36   | 0,00                               | 0,00 | 0,02   | 0,00                               | 0,00 | 0,02   |
| PreservCyt 2 HPV-negativ  | 0,29                               | 0,33 | 0,37   | 0,30                               | 0,33 | 0,35   | 0,00                               | 0,00 | 0,02   | 0,00                               | 0,00 | 0,01   |

**Tabel 28:** Studiul 1 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: variabilitatea semnalului analitului HPV 16 pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv pentru HPV 16

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)  | N    | S/CO<br>mediu | Între<br>Centre |        | Între<br>operatori |        | Între loturi |        | Între liste de<br>lucru |        | În cadrul<br>listelor de<br>lucru |        | Total |        |
|--|------|---------------|-----------------|--------|--------------------|--------|--------------|--------|-------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-------|--------|
|  |      |               | SD              | CV (%) | SD                 | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                      | CV (%) | SD                                | CV (%) | SD    | CV (%) |
| HPV 16 IVT (240 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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    |
| Probă clinică 1 Înalt-<br>pozitivă HPV 16  | 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    |
| Celule SiHa (4 celule) Nivel<br>înalt-pozitiv & celule HeLa<br>(0,7 celule) scăzut-pozitiv     | 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    |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Nivel scăzut-pozitiv &<br>celule HeLa (7 celule) înalt-<br>pozitiv | 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   |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 2 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv   | 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   |
| Probă clinică 3 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv   | 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 = coeficient de variație; SD = deviație standard

\*Două probe au avut rezultate invalide la testul Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay și nu au fost incluse în analize.

Notă: Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca zero.

**Tabel 29:** Studiul 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: variabilitatea semnalului analitului HPV 16 pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv pentru HPV 16

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)  | N   | S/CO<br>mediu | Între<br>instrumente |        | Între<br>operatori |        | Între loturi |        | Între liste de<br>lucru |        | În cadrul listelor<br>de lucru |        | Total |        |
|--|-----|---------------|----------------------|--------|--------------------|--------|--------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------------|--------|-------|--------|
|  |     |               | SD                   | CV (%) | SD                 | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                      | CV (%) | SD                             | CV (%) | SD    | CV (%) |
| HPV 16 IVT (240 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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    |
| Probă clinică 1 HPV 16<br>Înalt-pozitiv  | 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    |
| Celule SiHa (4 celule) Nivel<br>înalt-pozitiv & celule HeLa<br>(0,7 celule) scăzut-pozitiv     | 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    |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Nivel scăzut-pozitiv &<br>celule HeLa (7 celule) înalt-<br>pozitiv | 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   |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 2 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv   | 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   |
| Probă clinică 3 HPV 16<br>Scăzut-pozitiv   | 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 = coeficient de variație; SD = deviație standard

**Notă:** Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca zero.

**Tabel 30:** Studiul 1 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: variabilitatea semnalului analitului HPV 18/45 pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv pentru HPV 18/45

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)  | N    | S/CO<br>mediu | Între<br>Centre |        | Între<br>operatori |        | Între loturi |        | Între liste de<br>lucru |        | În cadrul listelor<br>de lucru |        | Total |        |
|--|------|---------------|-----------------|--------|--------------------|--------|--------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------------|--------|-------|--------|
|  |      |               | SD              | CV (%) | SD                 | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                      | CV (%) | SD                             | CV (%) | SD    | CV (%) |
| HPV 18 IVT (260 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 1 HPV 18/45<br>Înalt-pozitiv   | 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   |
| Celule SiHa (4 celule) Nivel<br>înalt-pozitiv & celule HeLa<br>(0,7 celule) scăzut-pozitiv     | 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   |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Nivel scăzut-pozitiv &<br>celule HeLa (7 celule) înalt-<br>pozitiv | 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   |
| Celule HeLa (0,7 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | 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   |
| Celule MS751 (0,2 celule)<br>Scăzut-pozitiv  | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 2 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 3 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv  | 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 = coeficient de variație; SD = deviație standard

\*Două probe au avut rezultate invalide la testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și nu au fost incluse în analize.

**Notă:** Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca zero.

**Tabel 31:** Studiul 2 de precizie a testului Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: variabilitatea semnalului analitului HPV 18/45 pentru membrii panoului cu un rezultat pozitiv pentru HPV 18/45

| Descrierea panoului<br>(copii sau celule/reacție)  | N    | S/CO<br>mediu | Între<br>instrumente |        | Între<br>operatori |        | Între loturi |        | Între liste de<br>lucru |        | În cadrul listelor<br>de lucru |        | Total |        |
|--|------|---------------|----------------------|--------|--------------------|--------|--------------|--------|-------------------------|--------|--------------------------------|--------|-------|--------|
|  |      |               | SD                   | CV (%) | SD                 | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                      | CV (%) | SD                             | CV (%) | SD    | CV (%) |
| HPV 18 IVT (260 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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 copii)<br>Înalt-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 1 HPV 18/45<br>Înalt-pozitiv   | 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   |
| Celule SiHa (4 celule) Nivel<br>înalt-pozitiv & celule HeLa<br>(0,7 celule) scăzut-pozitiv     | 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    |
| Celule SiHa (0,4 celule)<br>Nivel scăzut-pozitiv &<br>celule HeLa (7 celule) înalt-<br>pozitiv | 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    |
| Celule HeLa (0,7 celule)<br>Scăzut-pozitiv   | 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    |
| Celule MS751 (0,2 celule)<br>Scăzut-pozitiv  | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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 copii)<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 2 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv  | 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   |
| Probă clinică 3 HPV 18/45<br>Scăzut-pozitiv  | 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 = coeficient de variație; SD = deviație standard

\*Două probe au avut rezultate invalide la testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay și nu au fost incluse în analize.

**Notă:** Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca zero.

## Reactivitate încrucișată

**Notă:** Testarea cu organisme cu potențial reactiv încrucișat pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype a fost lansat pentru prima dată în sistemul Tigris DTS, în 2012. În 2013, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza testul Aptima HPV 16 18/45 pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici, alternativă la sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

Specificitatea analitică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay a fost evaluată cu grupurile de eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep reziduale diluate 1:2,9 în MTE (comparabile cu eșantioanele transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima) și însământat cu bacterii de cultură, drojdie sau fungi, viruși de cultură sau transcripții *in vitro* cu HPV nevizat. Organismele și concentrațiile de testare la care nu s-a observat - reactivitatea încrucișată sunt identificate în Tabel 32. Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu specificitatea testării s-au bazat pe pozitivitate.

**Tabel 32:** Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată

| Organism  | Test<br>Concentrație fără<br>reactivitate încrucișată | Organism                          | Test<br>Concentrație fără<br>reactivitate încrucișată |
|---|---|-----------------------------------|---|
| <b>Bacterii</b>                                 |   |                                   |   |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>                    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Lactobacillus acidophilus</i>  | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Actinomyces israelii</i>                     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Lactobacillus crispatus</i>    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Alcaligenes faecalis</i>                     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Listeria monocytogenes</i>     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Atopobium vaginae</i>                        | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Mobiluncus curtisii</i>        | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Mycoplasma genitalium*</i>     | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i>             | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Mycoplasma hominis</i>         | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Campylobacter jejuni</i>                     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>      | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                    | 1x10 <sup>5</sup> IFU/ml                              | <i>Peptostreptococcus magnus</i>  | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Clostridium difficile</i>                    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Prevotaella bivia</i>          | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Corynebacterium genitalium</i>               | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Propionibacterium acnes</i>    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                  | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Proteus vulgaris</i>           | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Staphylococcus aureus</i>      | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Escherichia coli</i>                         | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>                  | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Streptococcus agalactiae</i>   | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Streptococcus pyogenes</i>     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>                      | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Ureaplasma urealyticum</i>     | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                    | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              |                                   |   |
| <b>Genotipuri HPV cu risc ridicat nevizate*</b> |   |                                   |   |
| HPV 31  | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 56                            | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 33  | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 58                            | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 35  | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 59                            | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 39  | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 66                            | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |

Tabel 32: Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată (continuare)

| Organism                             | Test<br>Concentrație fără<br>reactivitate încrucișată | Organism                        | Test<br>Concentrație fără<br>reactivitate încrucișată |
|--------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| HPV 51                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 68                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 52                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |                                 |   |
| <b>Drojdie/protozoare</b>            |   |                                 |   |
| <i>Candida albicans</i>              | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Trichomonas vaginalis</i> ** | 1x10 <sup>5</sup> celule/ml                           |
| <b>Virusuri</b>                      |   |                                 |   |
| Adenovirus                           | 5,25x10 <sup>7</sup> PFU/mL                           | HIV-1                           | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| Citomegalovirus                      | 1,58x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml           | Virusul Herpes simplex de tip 1 | 3,39x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml           |
| Virusul Epstein-Barr                 | 1,59x10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /mL             | Virusul Herpes simplex de tip 2 | 2,29x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml           |
| <b>Alte genotipuri HPV nevizate*</b> |   |                                 |   |
| HPV 6                                | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 53                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 11                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 67                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 26                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 69                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 30                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 70                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 34                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 73                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 42                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 82                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 43                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          | HPV 85                          | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |
| HPV 44                               | 2,5x10 <sup>6</sup> copii/ml                          |                                 |   |

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

\* Transcripție *in vitro* testată.

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

Sensibilitatea analitică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în prezența microorganismelor a fost evaluată cu același panou descris în Tabel 32 care a fost, de asemenea, înșămăntat cu o concentrație scăzută de celule SiHa infectate cu HPV (1,6 celule per reacție) și celule HeLa infectate cu HPV (0,3 celule/reacție). Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu sensibilitatea testării s-au bazat pe pozitivitate. Prezența microorganismelor nu a afectat testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay decât în cazul *Trichomonas vaginalis* (TV). Interferența a fost observată cu TV în prezența unor concentrații mai mari de 3 x 10<sup>4</sup> celule/ml.

## Interferență

**Notă:** Testarea cu substanțe cu potențial de interferență pentru testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Testul Aptima HPV 16 18/45 genotype a fost lansat pentru prima dată în sistemul Tigris DTS, în 2012. În 2013, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza testul Aptima HPV 16 18/45 pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici, alternativă la sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

Substanțele descrise în Tabel 33 au fost înșămânțate individual în eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep comasate diluate 1:2,9 în MTE la concentrațiile specificate în tabel. Toate substanțele au fost testate cu Aptima HPV 16 18/45 genotype assay în prezența și absența celulelor de cultură infectate cu HPV (SiHa, 1,6 celule/ reacție și HeLa, 0,3 celule/reacție). Interferența a fost observată alături de următoarele în prezența unor concentrații mai mari decât cele specificate: lubrifianții de uz intim (care conțin Polyquaternium 15) la 1% w/v, unguent antifungic (care conține tioconazol) la 0,03% w/v, mucus la 0,3% w/v, hormoni intravaginali (care conțin progesteron) la 1% w/v.

**Tabel 33:** Substanțe testate pentru interferența posibilă cu testul Aptima HPV 16 18/45 genotype assay

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

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

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

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

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



## Bibliografie

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. Sunsum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211–5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Accesat în joi, 22 martie 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.

## Date de contact și istoricul versiunilor



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



Adresa sponsorului australian:  
Hologic (Australia și Noua Zeelandă) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



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

Pentru adresa de e-mail și numărul de telefon ale Serviciului de asistență tehnică și de asistență pentru clienți specifice fiecărei țări, accesați [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

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

Accidentele grave petrecute în raport cu dispozitivul în Uniunea Europeană trebuie raportate producătorului și autorității competente a Statului Membru în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

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

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

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

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

© 2007-2022 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.  
AW-22203-3101 Rev. 001  
2022-09

| Istoric revizuirii | Data            | Descriere   |
|--------------------|-----------------|---|
| AW-22203 Rev. 001  | septembrie 2022 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Au fost create Instrucțiunile de utilizare pentru testul GT-HPV Aptima AW-22203 Rev.001 pe baza AW-11504 Rev. 010 pentru conformitatea de reglementare cu IVDR.</li> <li>S-a actualizat secțiunea Informații pericole UE</li> <li>S-au actualizat secțiunile Informații generale privind utilizarea prevăzută, Avertismente și precauții, Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor, Proceduri de control al calității, Recoltarea și depozitarea eșantioanelor, Reactivi și materiale furnizate, Materiale necesare și disponibile separat și Performanța testului, în cadrul sistemului Panther.</li> <li>S-au actualizat Tabelul 18 și Tabelul 19 din secțiunea Performanța clinică a testului Aptima HPV 16 18/45 genotype assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath.</li> <li>S-au actualizat informațiile de contact, inclusiv: Rep. CE, informații Rep. Australiană și asistență tehnică.</li> </ul> |