

Aptima® HBV Quant Assay

Bruksanvisning
Til *in vitro*-diagnostisk bruk
Kun til eksport fra USA

Generell informasjon	2
Tiltent bruk	2
Oppsummering og forklaring av testen	2
Prinsipper for prosedyren	3
Sammendrag av sikkerhet og ytelse	3
Advarsler og forholdsregler	4
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	9
Prøvetaking og oppbevaring	10
Prøver lagret i Panther-systemet	13
Prøvetransport	13
Panther-system	14
Reagenser og materialer som følger med	14
Materialer som er nødvendige, men leveres separat	15
Valgfrie materialer	16
Testprosedyre for Panther-systemet	17
Prosedyremerknader	20
Kvalitetskontroll	22
Assaykalibrering	22
Negative og positive kontroller	22
Intern kalibrator / intern kontroll	22
Tolkning av resultater	23
Begrensninger	24
Analytisk ytelse	25
Deteksjonsgrense ved bruk av WHO's 3. internasjonale standard	25
Deteksjonsgrensen på tvers av HBV-genotyper	25
Lineært område	26
Lineæritet på tvers av HBV-genotyper	27
Nedre kvantifiseringsgrense med WHO's 3. internasjonale standard	27
Nedre kvantifiseringsgrense på tvers av HBV-genotyper	29
Sporbarhet til WHO's 3. internasjonale standard	31
Presisjon	31
Potensielt interfererende stoffer	33
Analytisk spesifisitet	35
Matriseekvivalens	36
Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:3)	36
Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100)	37
Bekreftelse av LLoQ i prøver fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel	39
Presisjon til fortynnede prøver	39
Overføring	40
Reproduserbarhet	40
Klinisk ytelse	42
Metodekorrelasjon	42
Klinisk nytteverdi	42
Bibliografi	51
Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk	52

Generell informasjon

Tiltenkt bruk

Aptima® HBV Quant-assayet er en *in vitro*-amplifikasjonstest av nukleinsyre til kvantifisering av hepatitt B-virus (HBV) DNA i humant plasma og serum med det helautomatiske Panther™-systemet.

Plasma kan tilberedes i etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), antikoagulerende sitratdektroseløsning (ACD) og plasmapreparasjonsrør (PPT). Serum kan tilberedes i serumrør og serumseparatorrør (SST-er). Prøvene testes ved hjelp av det helautomatiske Panther-systemet for prøveprosessering, amplifisering og kvantifisering. Prøver som inneholder HBV-genotypene A, B, C, D, E, F, G og H, er validert for kvantifisering i assayet.

Aptima HBV Quant-assayet er tiltenkt brukt som hjelpemiddel ved behandling av pasienter med kroniske HBV-infeksjoner som gjennomgår antiviral behandling mot HBV. Assayet kan brukes til å måle HBV DNA-nivåene på grunnlinjen og under behandling som en hjelp i vurdering av virusresponsen til behandlingen. Resultatene fra Aptima HBV Quant-assayet må tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske og laboratoriefunn.

Aptima HBV Quant-assayet er ikke tiltenkt brukt som screening-test for tilstedeværelse av HBV-DNA i blod eller blodprodukter eller som diagnostisk test for å bekrefte tilstedeværelsen av HBV-infeksjon.

Oppsummering og forklaring av testen

Hepatitt B-virus, som er en av flere virus som man vet forårsaker hepatitt, er blitt tilskrevet livslang HBV-infeksjon, levercirrhose, leverkreft, leversvikt og potensiell død. Verdens helseorganisasjon (WHO) har listet opp HBV som en av verdens vanligste infeksjonssykdommer. Det er store variasjoner i forekomsten av HBV-infeksjon og overføringsmetoden rundt om i verden. I 2019 ble det anslått at 296 millioner personer hadde kronisk HBV-infeksjon verden over.¹ HBV-infeksjon fører til økt risiko for leverdekompensasjon, cirrhose og hepatocellulært karsinom (HCC) med en dødelighet på 0,5 til 1,2 millioner dødsfall og 5–10 % av levertransplantasjonene hvert år verden over.^{2,3} Uten passende behandling, intervensjon og overvåking etter diagnose er den kumulative insidensen av cirrhose i løpet av 5 år mellom 8 og 20 %. Etter at cirrhose har utviklet seg, er den årlige risikoen for hepatocellulært karsinom 2–5 %.⁴

HBV inneholder et sirkelformet, delvis dobbeltrådet DNA-genom med omtrent 3200 basepar, som koder fire delvis overlappende åpne leserammer (ORF) som uttrykker polymerase, overflate, prekjerner/kjerne og X-proteiner. Polymerase ORF-en overlapper de andre tre ORF-ene og koder et nøkkelvirus-kopieringsprotein, polymerase. Overflate-ORF uttrykker tre proteiner, som er viktige for viral morfogenese, viral inngang i hepatocytter og for provosering av vertens immunrespons.⁵ Det finnes 8 HBV-genotyper (A–H), og disse finnes typisk på ulike geografiske steder.

Pga. den dynamiske naturen til kronisk hepatitt B-infeksjon, er kontinuerlig overvåking av HBV DNA og alaninaminotransferase (ALT)-nivåer viktig.⁶ Hos flertallet av HBV-infiserte personer som gjennomgår antiviral behandling, er målet HBV DNA-undertrykkelse. Kvantitative nukleinsyretester med et bredt lineært område er effektive verktøy for å overvåke HBV DNA-virusbelastning i løpet av behandlingen.

Prinsipper for prosedyren

Aptima HBV Quant-assayet er en *in vitro*-nukleinsyre amplifikasjonstest som bruker sanntids transkripsjonsmediert amplifikasjons-(TMA-)teknologi på Panther-systemet for å kvantifisere HBV DNA, genotyper A, B, C, D, E, F, G og H. Aptima HBV Quant-assayet har to høykonserverte regioner i polymerasen og overflategener som mål (for økt toleranse mot potensielle mutasjoner). Assayet er standardisert iht. WHO's 3. internasjonale standard for heptitt B-virus (NIBSC-kode: 10/264).

Aptima HBV-assayet har tre hovedtrinn og alle skjer i et enkelt rør på Panther-systemet: målinnfanging, målamplifikasjon av TMA og deteksjon av amplifikasjonsprodukter (amplicon) av fluorescensmerkede prober (torches).

Under en målinnfanging blir virus-DNA isolert fra prøvene. Prøven blir behandlet med et vaskemiddel for å oppløse viruskappen, denaturere proteiner og frigjøre viralt genomisk DNA. Innfangingsoligonukleotider hybridiseres til konserverte regioner på HBV DNA i testrøret, hvis disse er tilstede. Det hybridiserte målet fanges deretter inn av magnetiske mikropartikler som skilles fra enkeltprøven i magnetfeltet. Vasketrinn fjerner fremmede komponenter fra reaksjonsrøret.

Målamplifikasjonen foregår via TMA, som er en transkripsjonsmediert nukleinsyreamplifikasjonsmetode som bruker to enzymer, Moloney murint leukemivirus (MMLV) revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Den reverse transkriptasen brukes for å generere en DNA-kopi (som inneholder en promotersekvens for T7 RNA-polymerase) av målsekvensen. T7 RNA-polymerase produserer flere kopier av RNA-amplikon fra DNA-kopitemplatet. Aptima HBV Quant-assayet benytter TMA-metoden for å amplifisere to regioner i HBV-genomet (polymerasegen og overflategen). Amplifikasjon av disse regionene oppnås ved å bruke bestemte primere som er utformet for å amplifisere HBV genotyper A, B, C, D, E, F, G og H. Tilnærming med dobbel målregion og primerdesign som har de høykonserverte regionene som mål, sikrer nøyaktig kvantifisering av HBV DNA.

Deteksjon oppnås med enkelttrådet nukleinsyreprobe, som er til stede under amplifikasjonen av målet og som hybridiserer spesifikt til ampliconet i sanntid. Hver torch har en fluorofor og en quencher. Når torchen ikke er hybridisert til ampliconet, er quencheren i nærheten av fluoroforen og undertrykker fluorescensen. Når proben bindes til amplicon, har quencheren større avstand til fluoroforen, og den vil sende ut et signal med et spesifikk bølgelengde når den eksiteres av lyskilden. Når flere prober hybridiseres til amplicon, genereres signaler med høyere fluorescens. Tiden det tar for fluorescenssignalet å nå en satt terskelverdi er proporsjonal med starten på HBV-konsentrasjonen. Hver reaksjon har en intern kalibrator / intern kontroll (IC) som kontrollerer variasjoner i enkeltprøveprosessering, amplifikasjon og deteksjon. Konsentrasjonen i en prøve bestemmes av Panther-systemets programvare som bruker HBV- og IC-signaler for hver reaksjon og sammenligner dem med kalibreringsinformasjonen.

Sammendrag av sikkerhet og ytelse

Sammendraget av sikkerhet og ytelse (SSP) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), ved å følge utstyrsidentifikatorene (grunnleggende UDI-DI). For å finne frem til SSP-en for Aptima HBV Quant-assayet kan du bruke BUDI (Basic Unique Device Identifier): 54200455DIAGAPTHBVA.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk
- B. Til profesjonell bruk.
- C. For å redusere risikoen for ugyldige resultater må du lese hele pakningsvedlegget og *Panther/Panther Fusion™ System Operator's Manual* (Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet) nøye før du utfører dette assayet.
- D. Målforbedringsreagensen (TER) er korrosiv. Se informasjonen i sikkerhetsdatabladet på slutten av dette avsnittet.

Laboratorierelatert

- E. FORSIKTIG: Kontrollene for dette assayet inneholder humant plasma. Plasmaet er ikke-reaktiv for hepatitt B-overflateantigen (HBsAg), antistoffer for HCV, antistoffer for HIV-1 og HIV-2, og HIV antigen når den testes med prosedyrene lisensiert av US Food and Drug Administration. I tillegg er plasmaet ikke-reaktivt for HBV DNA, HCV RNA og HIV-1 RNA når det testes med lisensierte nukleinsyretester. Alt materiale fra humane blodkilder skal betraktes som potensielt smittefarlig og skal håndteres med globale forholdsregler.^{7,8,9}
- F. Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HBV Quant-assayet og håndtering av potensielt infeksiosøst materiale, skal utføre denne prosedyren. Hvis det forekommer søl, skal det desinfiseres umiddelbart i samsvar med egnede prosedyrer for institusjonen.
- G. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- H. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke pipetter med munnen. Ikke spis, drikk eller røyk i anviste arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig etter at du har håndtert prøver og settreagenser.
- I. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.
- J. Avfallshåndtering av alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, skal utføres i samsvar med lokale og statlige forskrifter.^{7,8,9,10} Rengjør og desinfiser alle arbeidsflatene grundig.
- K. Kontrollene inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Ikke bruk metallrør til overføring av reagens. Hvis løsninger som inneholder natriumazidsammensetninger, helles ut i et VVS-system, bør de fortynnes og skylles med store mengder rennende vann. Disse forholdsreglene anbefales for å unngå oppsamling av avleiringer i metallrør der det kan utvikles eksplosjonsfare.
- L. God standard praksis for molekylærbiologiske laboratorier inkluderer miljøovervåkning. Laboratoriemiljøet overvåkes med følgende anbefalte prosedyre:
 - 1. Bruk en pinne med bomullspiss og et Aptima-prøvealiquotrør (SAT).
 - 2. Merk hver SAT riktig.
 - 3. Fyll hver SAT med 1 mL Aptima-prøvefortynningsmiddel.
 - 4. Overflateprøver samles ved å lett fukte en bomullspinne med nukleasefritt avionisert vann.
 - 5. Før pinnen over overflaten med en vertikal ovenfra-ned-bevegelse. Roter pinnen omtrent en halv omdreining mens du fører den over stedet.

6. Sett bomullsspinnen øyeblikkelig i røret og virvle bomullsspinnen forsiktig i prøvefortynningsmiddelet for å trekke ut potensielt oppfanget materiale. Trykk på bomullsspinnen på siden av transportrøret for å skvise ut mest mulig væske. Kast bomullsspinnen, og sett hette på røret.
7. Gjenta trinnene for de andre bomullspinneprovne.
8. Test bomullsspinnen med molekylært assay.

Prøverelatert

- M. Prøvemateriale kan være smittefarlig. Bruk globale forholdsregler^{7,8,9} når du utfører dette assayet. Korrekte håndterings- og avhendingsmetoder skal etableres i henhold til lokale forskrifter.¹⁰ Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HBV Quant-assayet og opplæring i håndtering av infeksiosøst materiale, skal utføre denne prosedyren.
- N. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under transportbetingelser annet enn de anbefalte har ikke blitt evaluert.
- O. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Vær spesielt nøye for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler når prøvene løsnes eller hettene tas av. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.

Assayrelatert

- P. Ikke bruk reagenssettet, kalibratoren eller kontrollene etter utløpsdatoen.
- Q. Ikke bytt om, bland eller kombiner assayreagenser fra sett med ulike hovedpartinumre. Assayvæsker kan være fra ulike partinumre. Kontroller og kalibratoren kan være fra ulike partinumre.
- R. Unngå mikrobiell og nukleasekontaminasjon av reagenser.
- S. Sett på hetter, og oppbevar alle assayreagenser ved angitte temperaturer. Assayets ytelse kan påvirkes av bruk av feil oppbevarte assayreagenser. Se *Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser* og *Testprosedyre for Panther-systemet* for mer informasjon.
- T. Ikke kombiner assayreagenser eller væsker uten spesifikk instruksjon. Ikke fyll reagenser eller væsker helt opp. Panther-systemet verifiserer reagensnivåene.
- U. Unngå at TER kommer i kontakt med hud, øyne og slimhinner. Vask med vann hvis du kommer i kontakt med denne reagensen. Dersom det skjer søl med denne reagensen, skal den fortynnes med vann og stedets aktuelle prosedyrer følges.
- V. Noen reagenser i dette settet er merket med fareinformasjon.

Merk: Sikkerhets- og faresetningene avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). Når det gjelder faremeldingsinformasjon som gjelder spesifikt for din region, kan du se det spesifikke SDS som finnes i SDS-biblioteket på www.hologicsds.com. Se symbolforklaringen på <https://www.hologic.com/package-inserts> for ytterligere informasjon om symbolene.

Fareinformasjon for Nord-Amerika	
	HBV VL Kit Controls <i>Human Serum / Human Plasma 95–100 %</i> <i>Natriumazid < 1 %</i> — —
 	Target Enhancer Reagent (målforbedringsreagens) <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 5–10 %</i> — — FARE H302 – Farlig ved svelging. H314 – Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. P264 – Vask ansikt, hender eventuelle eksponerte hudområder grundig etter bruk. P270 – Ikke spis, drikk eller røyk når du bruker dette produktet. P330 – Skyll munnen. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. P260 – Ikke pust inn støv eller tåke. P280 – Bruk vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. P301 + P330 + P331 – VED SVELGING: skyll munnen. IKKE fremkall brekninger. P303 + P361 + P353 – VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann/dusj. P304 + P340 – VED INNÅNDING: Flytt personen ut i frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P305 + P351 + P338 – VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. P321 – Særlig behandling (se førstehjelpsinstruksjoner på etiketten). P363 – Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt. P405 – Oppbevares innelåst. P301 + P317 – VED SVELGING: Søk legehjelp. P316 – Søk legehjelp umiddelbart.
EU fareinformasjon	
—	Amplification Reagent (Amplifikasjonsreagens) <i>Magnesium Chloride 60–65 %</i> — — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Enzyme Reagent (Enzymreagens) <i>HEPES 1–5 %</i> <i>Triton X-100 1–5 %</i> — — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

—	Enzyme Reconstitution Solution (Enzymrekonstitusjonsløsning) <i>Glycerol 20–25 %</i> <i>Triton X-100 5–10 %</i> <i>HEPES 1–5 %</i> — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Promoter Reagent (promoterreagens) <i>Magnesium Chloride 60–65 %</i> — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Target Capture Reagent (Målinnfangingsreagens) <i>HEPES 15–20 %</i> <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 5-10%</i> <i>Succinic Acid 1-5%</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate</i> — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	HBV VL Kit Calibrators (kalibratorer) <i>HEPES 15–20 %</i> <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 5-10%</i> <i>Succinic Acid 1-5%</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1-5%</i> — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
  	HBV VL Kit Controls <i>Human Serum / Human Plasma 95–100 %</i> <i>Natriumazid < 1 %</i> — FARE H300 – Dødelig ved svelging. H410 – Meget giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P264 – Vask ansikt, hender og eventuelle eksponerte hudområder grundig etter bruk. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P301 + P310 – VED SVELGING: Kontakt umiddelbart GIFTINFORMASJONSSENTRALEN eller lege. P321 – Særlig behandling (se førstehjelpsinstruksjoner på etiketten). P330 – Skyll munnen. P391 – Samle opp spill.

Target Enhancer Reagent (målførbedringsreagens)

Lithium Hydroxide, Monohydrate 5–10 %

FARE



H302 – Farlig ved svelging.

H314 – Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.

P264 – Vask ansikt, hender og eventuelle eksponerte hudområder grundig etter bruk.

P270 – Ikke spis, drikk eller røyk ved bruk av produktet.

P330 – Skyll munnen.

P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

P260 – Ikke pust inn støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler.

P280 – Bruk vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm.

P301 + P330 + P331 – VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE fremkall brekning.

P303 + P361 + P353 – VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann [eller dusj].

P304 + P340 – VED INNÅNDING: Flytt personen ut i frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet.

P305 + P351 + P338 – VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter.

Fjern kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.

P310 – Kontakt umiddelbart GIFTINFORMASJONSSENTRALEN eller en lege.

P321 – Særlig behandling (se førstehjelpsinstruksjoner på etiketten).

P363 – Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt.

P405 – Oppbevares innelåst.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

- A. Følgende tabell viser lagringsbetingelsene og stabiliteten for reagenser, kontroller og kalibrator.

Reagens	Uåpnet oppbevaring	Åpent sett (rekonstituert)	
		Lagring	Stabilitet
qHBV-amplifikasjonsreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHBV-enzymreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-enzymrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHBV-promoterreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-promoterrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHBV-målinnfangingsreagens	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHBV PCAL (positiv kalibrator)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 24 timer
qHBV NC CONTROL – (negativ kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 24 timer
qHBV LPC CONTROL + (lav positiv kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 24 timer
qHBV HPC CONTROL + (høy positiv kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 24 timer
qHBV-målforbedringsreagens	15 °C til 30 °C	15 °C til 30 °C	30 dager ^a

^a Når reagenser fjernes fra Panther-systemet, bør de umiddelbart returneres til sine riktige oppbevaringstemperaturer.

- B. Kast eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser, målinnfangingsreagens (TCR) og målforbedringsreagens (TER) etter 30 dager eller etter masterlots utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- C. Reagenser lagret på Panther-systemet har 72 timers stabilitet på instrumentet. Reagenser kan settes inn i Panther-systemet inntil 8 ganger. Panther-systemet logger hver gang reagensene settes inn.
- D. Etter å ha tint opp kalibratoren skal væsken være klar, det vil si, ingen grums eller bunnfall. Kontroller at felling er oppløst. Ikke bruk kalibratoren hvis det finnes gelering, felling eller uklarhet.
- E. Promotorreagens og rekonstituert promotorreagens er lysfølsom. Beskytt disse reagensene fra lys under oppbevaring og ved preparering for bruk.
- F. qHBV-målforbedringsreagensen må ha en temperatur på 15 °C til 30 °C før den brukes.

Prøvetaking og oppbevaring

Merk: Håndter alle prøver som om de inneholder potensielt smittefarlige stoffer. Bruk globale forholdsregler.

Merk: Påse at du unngår krysskontaminasjon under prøvehåndteringstrinnene. Brukt materiale skal for eksempel avhendes uten å føre det over åpne rør.

Merk: Kun sekundærrør i plast anbefales for lagring.

Fullblodsprøver som tappes i følgende glass- eller plastrør, kan brukes:

- Rør som inneholder etylendiamintetraacetat (EDTA) eller syrecitratdektrose (ACD)-antikoagulanter
- Plasmatilberedningsrør
- Serumrør
- Serumseparatorrør

For serum må du la blodet koagulere før du fortsetter prosesseringen.

A. Prøvetaking

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C i opptil 24 timer, og plasma må separeres med sentrifugering i et primærrør før prosessering. Separer plasma eller serum fra de røde blodcellene i henhold til produsentens instruksjoner for røret som brukes. Plasma eller serum kan testes på Panther-systemet i et primærrør eller overføres til et sekundærrør som f.eks. Aptima®-prøvealikkvotrøret. For å få 500 µL reaksjonsvolum er minimum volum av plasma eller serum for primære oppsamlingsrør inntil 1200 µL og for sekundærrør er minimum volum 700 µL. Følgende tabell angir krav til dødvolum for hver type primær- og sekundærrør.

Rør (størrelse og type)	Dødvolum på Panther
Aptima-prøvealikkvotrør (SAT)	0,2 mL
12 x 75 mm	0,5 mL
13 x 100 mm	0,5 mL
13 x 100 mm med gel	0,3 mL
16 x 100 mm med gel	0,7 mL

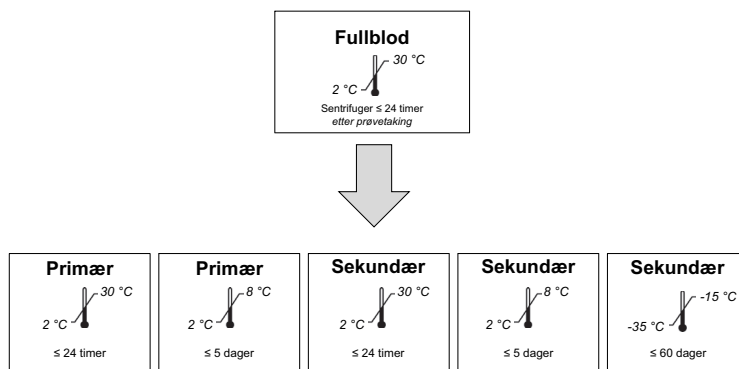
Hvis plasma og serum ikke testes umiddelbart, kan de oppbevares i henhold til spesifikasjonene nedenfor. Hvis de overføres til SAT eller et sekundærrør, kan plasma eller serum fryses ved -20 °C. Ikke foreta mer enn 3 fryse/tine-sykluser. Ikke frys prøvene i primære oppsamlingsrør med EDTA, ACD eller serum.

B. Lagringsbetingelser for prøver

1. EDTA- og ACD-plasmaprøver

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og må sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. Plasma kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

- I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
- I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

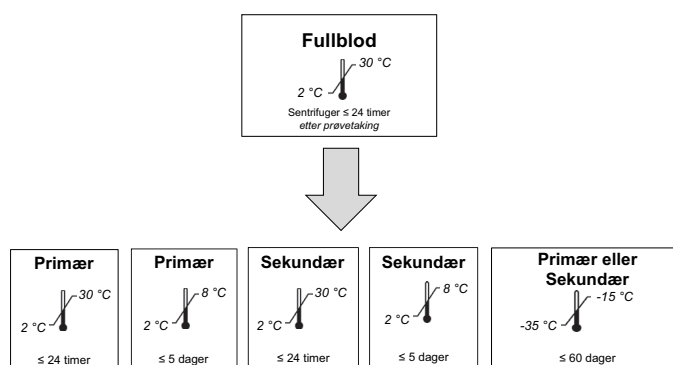


Figur 1. Lagringsbetingelser for EDTA-/ACD-rør

2. PPT-prøver

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og må sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. Plasma kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

- I PPT eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
- I PPT eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I PPT eller sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

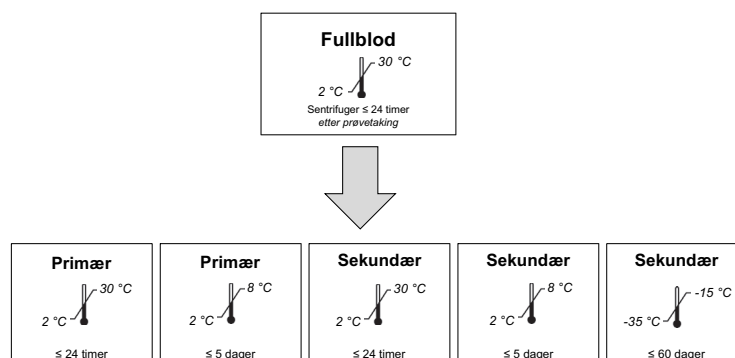


Figur 2. Lagringsbetingelser for PPT-er

3. Enkeltprøver i serumrør

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og må sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. Serum kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

- I serumrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
- I serumrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

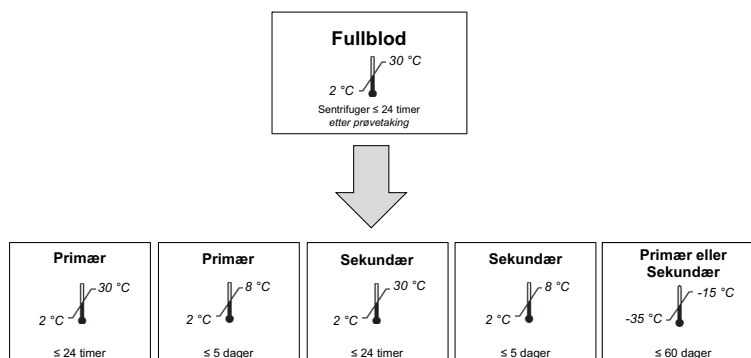


Figur 3. Lagringsbetingelser for serumrør

4. Enkeltprøver i SST

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og må sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. Serum kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

- I SST eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
- I SST eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I SST eller sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.



Figur 4. Oppbevaringsforhold for SST-er

C. Langtids frossen oppbevaring

Plasma- eller serumprøver kan oppbevares ved -70 °C i inntil 60 dager i SAT.

D. Fortynning av plasma- og serum-enkeltprøver

Plasma- og serumprøver kan fortynnes i SAT eller et sekundærrør for testing på Panther-systemet. Se *Testprosedyre for Panther-systemet*, trinn E.5 nedenfor for mer informasjon.

Merk: Hvis en enkeltprøve fortynnes, bør den testes umiddelbart etter fortynningen. Ikke frys fortynnede enkeltprøver.

Prøver lagret i Panther-systemet

Prøver kan forbli i Panther-systemet uten hetter i inntil 8 timer. Prøvene kan fjernes fra Panther-systemet og testes så lenge den totale oppholdstiden i systemet ikke overstiger 8 timer før Panther-systemet pipetterer prøven.

Prøvetransport

Oppretthold lagringsbetingelsene for prøver som beskrevet i *Prøvetaking og oppbevaring*.

Merk: *Prøvene må transporteres i samsvar med gjeldende nasjonale, internasjonale og regionale transportforskrifter.*

Panther-system

Reagenser for Aptima HBV Quant-assayet er oppført nedenfor for Panther-systemet. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

Reagenser og materialer som følger med

Aptima HBV Quant-assaysett, 100 tester (kat. nr. PRD-03424)
(1 analyseeske, 1 kalibratorkit, 1 kontrollkit og 1 eske med målforbedringsreagens)

Ekstra kalibratorene og kontroller kan bestilles separat. Se de respektive katalognumrene nedenfor.

Aptima HBV Quant-assayboks (oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak)		
Symbol	Komponent	Mengde
A	qHBV-amplifikasjonsreagens <i>Ikke-smittefarlige nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
E	qHBV-enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørket i HEPES-bufret løsning.</i>	1 hetteglass
PRO	qHBV-promoterreagens <i>Ikke-smittefarlige nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
AR	qHBV-amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 7,2 mL
ER	qHBV-enzymrekonstitusjonsløsning <i>HEPES-bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 5,8 mL
PROR	qHBV-promoterrekonstitusjonsløsning <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 4,5 mL
TCR	qHBV-målinnfangingsreagens <i>Nukleinsyrer i en bufret saltløsning som inneholder fastfase, ikke-smittefarlige nukleinsyrer og intern kalibrator.</i>	1 x 72,0 mL
	Rekonstitusjonskrager	3
	Strekkodeark for hovedparti	1 ark

Aptima HBV Quant-kalibratorsett (kat. nr. PRD-03425)
(oppbevares ved -15 °C til -35 °C etter mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
PCAL	qHBV-positiv kalibrator <i>Plasmid DNA i bufret løsning</i>	5 x 2,5 mL
	Etikett med kalibratorstrekkode	—

Aptima HBV Quant-kontrollsett (kat. nr. PRD-03426)
 (oppbevares ved -15 °C til -35 °C etter mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
NC	qHBV-negativ kontroll <i>HBV negativ defibrert humant plasma inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
LPC	qHBV lav positiv kontroll <i>Inaktivert HBV positivt plasma i defibrert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
HPC	qHBV høy positiv kontroll <i>Inaktivert HBV positivt plasma i defibrert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
	Kontrollstrekkodeetikett	—

Eske med Aptima HBV Quant-målforbedringsreagens
 (oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
TER	qHBV-målforbedringsreagens <i>En konsentrert litiumhydroksidløsning</i>	1 x 46,0 mL

Materialer som er nødvendige, men leveres separat

Merk: Materialer tilgjengelig fra Hologic er oppført med katalognummer, med mindre annet er angitt.

Materiale	Kat. Nr.
Panther™-system	303095
Panther Fusion™-system	PRD-04172
Panther™ System, kontinuerlig væske og avfall (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HBV Quant Calibrator Kit (kalibratorsett)	PRD-03425
Aptima® HBV Quant Controls Kit (kontrollsett)	PRD-03426
Panther Run Kit for Real Time Assays (kjøringssett for sanntidsassayer) (bare for sanntidsassayer)	PRD-03455 (5000 tester)
Aptima® assayvæskesett (også kalt universalt væskesett) <i>inneholder Aptima® Wash Solution (vaskeoppløsning), Aptima® Buffer for Deactivation Fluid (buffer for deaktiveringsvæske) og Aptima® Oil Reagent (oljereagens)</i>	303014 (1000 tester)
Multirørenheter (MTU-er)	104772-02
Panther™-avfallsposesett	902731
Panther™-avfallsbeholder, deksel	504405
Eller Panther™-systemets kjøringssett (når TMA-assayer som ikke kjøres i sanntid, kjøres parallelt med TMA-assayer i sanntid) <i>inneholder multirørenheter, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler, autosøk og analysevæsker</i>	303096 (5000 tester)

Materiale	Kat. Nr.
Spisser, 1000 µL ledende, væskefølsomme	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
<i>Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon.</i>	
Blekemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	—
Pulverfrie engangshansker	—
Ikke-penetrerbare reservehetter	103036A
Ekstra reagenshetter	
<i>Rekonstitusjonsflasker for amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser</i>	CL0041 (100 hetter)
<i>TCR-flaske</i>	CL0040 (100 hetter)
<i>TER-flaske</i>	501604 (100 hetter)
Plastbelagte overtrekk for laboratoriebenker	—
Lofrie kluter	—
Pipette	—
Spisser	—
Alternativer for primære prøverør:	
13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Sentrifuge	—
Virvelblander	—

Valgfrie materialer

Materiale	Kat. Nr.
Alternative sekundærrør:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima® Specimen Aliquot Tubes (prøvealikvotrør) (SAT) (100 pakke)	FAB-18184
Transportrørhette (100 pakke)	504415
hette for SAT	
Aptima® Specimen Diluent (prøvefortynningsmiddel)	PRD-03003
Aptima® Specimen Diluent Kit (prøvefortynningsmiddelsett)	PRD-03478
inneholder prøvefortynningsmiddel, 100 SAT-er og 100 hetter	
Overføringspipetter	—
Bomullspinner	—
Rørvugge	PRD-03488

Testprosedyre for Panther-systemet

Merk: Se Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet for mer informasjon om prosedyren.

A. Klargjøre arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser skal prepareres. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen stå og tørke. Dekk til benkeflatene med rene, plastbelagte, absorberende laboratoriebenktrekk.
2. Rengjør en separat arbeidsflate der prøver skal prepareres. Bruk prosedyren beskrevet ovenfor (trinn A.1).
3. Rengjør eventuelle pipetter. Bruk rengjøringsprosedyrene beskrevet ovenfor (trinn A.1).

B. Preparering av kalibrator og kontroller

La kalibratoren og kontrollene nå 15 °C til 30 °C før prosessering slik:

1. Fjern kalibratoren og kontrollene fra oppbevaringen (-15 °C til -35 °C) og la dem tine ved 15 °C til 30 °C. Under tiningen skal hvert rør vendes forsiktig for å oppnå grundig blanding. Sørg for at rørrinnholdet er fullstendig tint før bruk.

Alternativ. Kalibrator- og kontrollrør kan plasseres på en rørvugge for å blande grundig. Sørg for at rørrinnholdet er fullstendig tint før bruk.

Merk: Unngå å danne for mye skum når du snur kalibratoren og kontrollene. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningssfunksjon.

2. Når rørrinnholdet er tint, tørkes utsiden på røret med en ren, tørr engangsklut.
3. For å hindre kontaminasjon skal rørene ikke åpnes på dette tidspunkt.

C. Reagensrekonstitusjon / preparering av et nytt sett

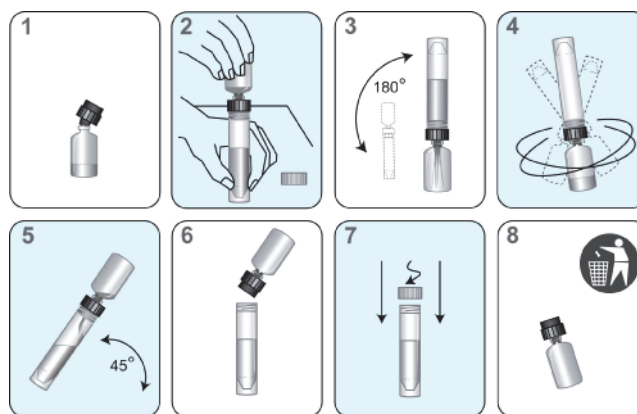
Merk: Rekonstitusjon av reagenser bør utføres før du starter arbeidet på Panther-systemet.

1. Gjør følgende for å klargjøre TCR:
 - a. Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C). Kontroller partinummeret på TCR-flasken for å påse at det samsvarer med partinummeret på strekkodearket for hovedpartier.
 - b. Rist TCR-flasken straks kraftig 10 ganger. La TCR-flasken forbli ved 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter. I denne perioden skal TCR-flasken virvles og snus minst hvert 10. minutt.

Alternativ. TCR-flasken kan prepareres på en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C) og rist umiddelbart grundig 10 ganger. Sett TCR-flasken på en rørvugge og la TCR stå i 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter.
 - c. Sørg for at alt bunnfall er i løsningen og at de magnetiske partiklene er opslemmet før bruk.
2. Gjør følgende for å rekonstituere amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser:
 - a. Fjern de frysetørkede reagensene og tilsvarende rekonstitusjonsløsninger fra oppbevaring (2 °C til 8 °C). Par rekonstitusjonsløsningene med hver sin frysetørkede reagens.
 - b. Sørg for at rekonstitusjonsløsningen og den frysetørkede reagensen har samsvarende etikettfarger. Kontroller partinummene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser er parete.
 - i. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens ved å fjerne metallforseglingen og gummistopperen.

- ii. Sett enden på rekonstitusjonskragen (sort) med spor godt inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 1).
- iii. Åpne den samsvarende flasken med rekonstitusjonsløsning, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
- iv. Sett flasken med rekonstitusjonsløsning på en stabil flate (for eksempel en benk). Deretter snur du hetteglasset med frysetørket reagens over flasken med rekonstitusjonsløsning før du setter kragen godt på flasken med rekonstitusjonsløsning (Figur 5, trinn 2).
- v. Snu de monterte flaskene langsomt (hetteglass festet til flasken med løsning) for å la løsningen tømmes inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 3).
- vi. Ta opp de monterte flaskene, og virvle de monterte flaskene i minst 10 sekunder (Figur 5, trinn 4).
- vii. Vent i minst 30 minutter for å la den frysetørkede reagensen blandes med løsningen.
- viii. Når den frysetørkede reagensen er blandet med løsningen, virvles de monterte flaskene i minst 10 sekunder og deretter vugges løsningen i hetteglasset frem og tilbake for å blande grundig.
- c. Vipp de monterte flaskene igjen sakte slik at hele løsningen renner tilbake inn i flasken med rekonstitusjonsløsning (Figur 5, trinn 5).
- d. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 5, trinn 6).
- e. Sett hetten på flasken igjen. Noter initialene til operatøren og rekonstitusjonsdatoen på etiketten (Figur 5, trinn 7).
- f. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 5, trinn 8).

Advarsel: Unngå å lage mye skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningssfunksjon.



Figur 5. Reagensrekonstitusjonsprosess

3. Hent qHBV-målforbedringsreagensen fra oppbevaring (15 °C til 30 °C). Noter ned initialene til operatøren og åpningsdatoen på etiketten. Kontroller lotnummeret på TER-flasken for å påse at det samsvarer med lotnummeret på strekkodearket for masterlots.
- D. Reagenspreparasjon av tidligere preparerte reagenser
1. Fjern de tidligere preparerte reagensene fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C). Tidligere tilberedt amplifikasjon, enzym, promoterreagenser og TCR skal nå 15 °C til 30 °C før assayet startes.
 2. Hent TER fra oppbevaring (15 °C til 30 °C).

3. For tidligere tilberedt TCR, utfør trinn C.1 ovenfor før du laster inn på systemet.
4. Virvle og snu amplifikasjons-, enzym- og promoterreagensene for å blande grundig før de settes inn i systemet. Unngå å lage mye skum når reagensene snus.

Alternativ: de tidligere tilberedte reagensene kan tilberedes i en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Fjern reagensene fra oppbevaring (2 °C til 8 °C). Plasser reagensene i en rørvugge på 15 °C til 30 °C grader for å varmes i minst 30 minutter.

5. Ikke fyll reagensflaskene helt opp. Panther-systemet gjenkjenner og avviser flasker som ble fylt helt opp.

E. Håndtering av prøvemateriale

1. Sørg for at prosesserte enkeltprøver i primærrør eller ufortynnede plasma-enkeltprøver i sekundærrør er oppbevart i henhold til *Prøvetaking*.
2. Sørg for at frosne prøver er fullstendig tint. Virvelbland de tinte enkeltprøvene i 3 til 5 sekunder for å blande grundig.
3. La prøvene nå 15 °C til 30 °C før prosessering. Se *Prøver lagret i Panther-systemet* for mer informasjon om lagring i systemet.
4. Påse at hvert primære oppsamlingsrør inneholder inntil 1200 µL enkeltprøve, eller at hvert SAT inneholder minst 700 µL enkeltprøve. Se tabellen i *Prøvetaking* for å finne krav til dødvolume for hver type primær- og sekundærrør. Hvis det er nødvendig å fortynne enkeltprøven, se trinn E.5 nedenfor for mer informasjon.
5. Fortynn en plasma- eller serumprøve 1:3 i et SAT eller 1:100 i et sekundærrør.

En enkeltprøve kan fortynnes i et sekundærrør for å testes i Panther-systemet.

Merk: Hvis en enkeltprøve fortynnes, må den testes umiddelbart etter fortynningen.

a. Fortynning av enkeltprøver med lite volum

Volumet på enkeltprøvene kan økes til påkrevd minimum volum (700 µL) med Aptima-prøvefortynningsmiddel. Enkeltprøver på minst 240 µL kan fortynnes med to deler prøvefortynningsmiddel (1:3) slik:

- i. Plasser 240 µL enkeltprøve i SAT.
- ii. Tilsett 480 µL Aptima-prøvefortynningsmiddel.
- iii. Sett hette på røret.
- iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:3, kan testes med 1:3-alternativet på Panther-systemet (se *Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet* for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved å anvende fortynningsfaktoren. Disse prøvene blir flagget som fortynnede prøver.

b. Fortynning av høytiter-enkeltprøver

Hvis resultatene av en prøve ligger over den øvre kvantifiseringsgrensen (ULoQ), kan den fortynnes med 99 deler Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100) slik:

- i. Legg 30 µL enkeltprøve i SAT eller et sekundærrør.
- ii. Tilsett 2970 µL Aptima-prøvefortynningsmiddel.
- iii. Sett hette på røret.
- iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:100, kan testes med 1:100-alternativet på Panther-systemet (se *Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet* for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved å anvende fortynningsfaktoren. Disse prøvene blir flagget som fortynnede prøver.

Merk: For fortynnede prøver med ufortynnede konsentrasjoner større enn ULoQ vil resultatene bli rapportert i vitenskapelig notasjon.

6. Rett før enkeltprøvene settes inn på prøvestativet, sentrifuger hver prøve ved 1000 til 3000 g i 10 minutter. Ikke fjern hettene. Bobler i røret kan ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningssfunksjon. Se *Preparere systemet*, trinn F.2 nedenfor for informasjon om innsetting i stativet og fjerning av hetter.

F. Preparere systemet

1. Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *Operatørhåndboken for Panther-/ Panther Fusion-systemet* og i *Prosedyremerknader*. Sørg for at det brukes reagensstativer og TCR-adaptore av riktig størrelse.
2. Sett prøvene inn på prøvestativet. Utfør følgende trinn for hvert prøverør (enkeltprobe, og når nødvendig, kalibrator og kontroller):

- a. Løsne en prøverørshette, men ikke fjern den ennå.

Merk: Vær spesielt forsiktig for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler. Løsne hettene på prøvene forsiktig.

- b. Sett prøverørene inn på prøvestativet.
- c. Gjenta trinn 2.a og 2.b for hver gjenværende prøve.
- d. Når prøven har blitt lastet inn på prøvestativet, fjernes og kastes hver prøverørshette på ett prøvestativ. For å unngå kontaminasjon skal en hette ikke føres over noen andre prøvestativer eller prøverør.
- e. Om nødvendig brukes en ny overføringspipette til engangsbruk for å fjerne bobler eller skum.
- f. Når den siste hetten er fjernet, lastes prøvestativet inn i prøvebrønnen.

Merk: Dersom andre assayer og prøvetyper kjøres samtidig, skal prøveholderen festes før prøvestativet settes inn i prøvebrønnen.

- g. Gjenta trinn 2.a til 2.f for neste prøvestativ.

Prosedyremerknader

A. Kalibrator og kontroller

1. Den qHBV positive kalibratoren, den qHBV lavt positive kontrollen, qHBV høy positiv kontroll og qHBV negative kontrollrør kan lastet i hvilken som helst posisjon på prøvestativet i hvilken som helst prøvebrønnbane på Panther-systemet. Prøvepipetteringen vil begynne når ett av følgende to forhold er oppfylt:
 - a. Kalibratoren og kontrollene prosesseres for tiden av systemet.
 - b. Gyldige resultater for kalibratoren og kontrollene er registrert på systemet.
2. Når kalibratoren og kontrollrørene har blitt pipettert og blir behandlet for Aptima HBV Quant-assayreagenssett, kan prøvene testes med det tilknyttede, rekonstituerte settet i inntil 24 timer **med mindre**:
 - a. Kalibrator- eller kontrollresultatene er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede assayreagenssettet er fjernet fra systemet.
 - c. Det tilknyttede assayreagenssettet har overskredet stabilitetsgrensene.
3. Kalibratorrøret og hvert kontrollrør kan brukes én gang. Forsøk på å bruke røret mer enn én gang kan føre til prosesseringsfeil.

B. Hanskepulver

Som ved alle reagenssystemer kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpne rør. Pulverfrie hansker anbefales.

Kvalitetskontroll

En kjøring eller et prøveresultat kan ugyldiggjøres av en operatør hvis tekniske, operatørbaserte eller instrumentbaserte vanskeligheter observeres ved utførelsen av assayet og dokumenteres. I dette tilfellet må enkeltprøvene testes på nytt.

Assaykalibrering

En assaykalibrering må fullføres for å generere gyldige resultater. En enkel positiv kalibrator kjøres tre ganger hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kalibreringen gyldig i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kalibrering er nødvendig. Operatøren skanner en kalibreringskoeffisient som finnes på strekkodearket for hovedpartier som følger med hvert reagenssett.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av kalibratoren automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis færre enn to kalibratorreplikater er gyldige, ugyldiggjør programvaren automatisk kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en nypreparert kalibrator og nypreparerte kontroller.

Negative og positive kontroller

For å generere gyldige resultater må et sett med assaykontroller testes. Ett replikat av den negative kontrollen, den lavpositive kontrollen og den høypositive kontrollen må testes hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kontrollene gyldige i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kontroller er påkrevd.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av kontroller automatisk verifisert av programmet på Panther-systemet. For å generere gyldige resultater må den negative kontrollen gi resultatet «Ikke-detektert» og de positive kontrollene må gi resultater innen forhåndsdefinerte parametere (nominelt LPC-mål: $2,7 \log_{10}$ IU/mL, nominelt HPC-mål: $4,6 \log_{10}$ IU/mL). Hvis noen av kontrollene har et ugyldig resultat, vil programmet automatisk ugyldiggjøre kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en nypreparert kalibrator og nypreparerte kontroller.

Intern kalibrator / intern kontroll

Hver prøve inneholder en intern kalibrator / intern kontroll (IC). Under prosessering blir IC-akseptkriteriene automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis et IC-resultat er ugyldig, blir prøveresultatet ugyldiggjort. Hver prøve med et ugyldig IC-resultat skal testes på nytt for å få et gyldig resultat.

Programvaren til Panther-systemet er designet for nøyaktig verifisering av prosesser når prosedyrene utføres i henhold til instruksjonene i dette pakningsvedlegget og *Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet*.

Tolkning av resultater

Panther-systemet bestemmer automatisk konsentrasjonen av HBV DNA for prøver og kontroller ved å sammenligne resultatene med en kalibreringskurve. HBV DNA-konsentrasjoner rapporteres i IU/mL og log₁₀ IU/mL. Tolkningen av resultatene står i Tabell 1. Hvis et fortynningsalternativ brukes, beregner Panther-systemet automatisk HBV DNA-konsentrasjonen for ublandede prøver ved å multiplisere den fortynnete konsentrasjonen med fortynningsfaktoren og fortynnete prøver blir flagget som fortynnet.

Merk: For fortynnete enkeltprøver kan det genereres resultater som står oppført som «Ikke detektert» eller «< 10 detektert», hvis man fortynner en enkeltprøve med en konsentrasjon over, men nærme LoD (deteksjonsgrensen) eller LLoQ (nedre kvantifiseringsgrense). Det anbefales å ta og teste en annen ufortynnet enkeltprøve hvis et kvantitativt resultat ikke oppnås.

Tabell 1: Resultattolkning

Rapporterte resultater av Aptima HBV Quant-analysen		Tolkning
IU/mL	Log ₁₀ IU/mL ^a	
Ikke detektert	Ikke detektert	HBV DNA ikke detektert.
< 10 detektert	< 1,00	HBV DNA er detektert, men med et nivå under LLoQ.
10 til 1 000 000 000	1,00 til 9,00	HBV DNA-konsentrasjonen ligger innenfor det lineære området på 10 til 1 000 000 000 IU/mL.
> 1 000 000 000	> 9,00	HBV DNA-konsentrasjonen er over ULoQ.
Ugyldig ^b	Ugyldig ^b	Det var en feil i genereringen av resultatet. Prøven bør testes på nytt.

^a Verdien er kortet ned til to desimaler.

^b Ugyldige resultater vises med blåfarget skrift.

For fortynnete prøver med ufortynnete konsentrasjoner større enn ULoQ vil resultatene bli rapportert i vitenskapelig notasjon.

Akseptkriteriene for hver Aptima HBV Quant-assaykontroll er forklart i Tabell 2 nedenfor.

Merk: Gjenvinningsområdet angitt nedenfor forskyves med verdien som er tildelt partiet. For den tildelte konsentrasjonen se strekkodearket for kontrollene som ligger i esken med kontroller.

Tabell 2: Akseptkriterier for gjenvinningsområde for Aptima HBV Quant-assaykontroller

Komponent	Gjenopprettingsområde for gyldige kjøring
Negativ kontroll	I/A
Lavpositiv kontroll	+/- 0,55 log ₁₀ IU/mL
Høypositiv kontroll	+/- 0,5 log ₁₀ IU/mL

Begrensninger

- A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget, kan dette føre til feil resultater.
- B. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og prosessering.

Analytisk ytelse

Deteksjonsgrense ved bruk av WHO 3. internasjonale standard

Deteksjonsgrensen (LoD) i assayet er definert som konsentrasjonen HBV DNA som blir detektert ved 95 % eller større sannsynlighet i henhold til CLSI EP17-A2.¹¹

LoD ble bestemt ved å teste paneler med WHO 3. internasjonale standard for hepatitt B-virus DNA (NIBSC 10/264, genotype A) fortynnet i HBV-negativt humant EDTA plasma og serum. Minimum 36 replikater av hver fortynning ble testet med hver av de tre reagenspartiene, som gir minimum 108 replikater per fortynning. Probit-analyse ble utført for å generere de predikerte 95 %-deteksjonsgrensene. LoD-verdiene er resultatene fra reagenspartiet med høyeste predikert deteksjonsgrense. LoD for Aptima HBV Quant-assayet med bruk av WHO 3. internasjonale standard er 4,8 IU/mL for plasma og 5,9 IU/mL for serum.

Deteksjonsgrensen på tvers av HBV-genotyper

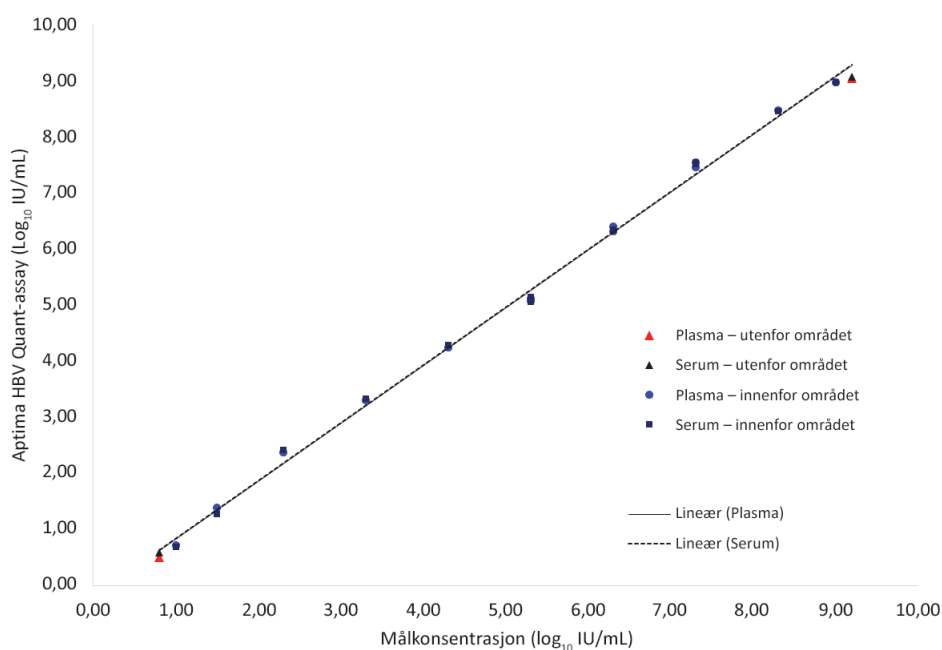
LoD ble bestemt ved å teste fortynninger av HBV-positive kliniske prøver for genotypene A, B, C, D, E, F, G og H i HBV-negativt humant plasma og serum. Konsentrasjonene ble bestemt med et godkjent assay. Minimum 24 replikater av hvert panelmedlem ble testet med hver av de to reagenspartiene, som gir minimum 48 replikater per panelmedlem. Probit-analyse ble utført for å generere predikerte 95 %-deteksjonsgrenser. LoD-verdiene vist i Tabell 3 er resultater fra reagenspartiet med høyeste forutsagt deteksjonsgrense.

Tabell 3: Deteksjonsgrensen (predikert 95 %-deteksjonsgrense) på tvers av HBV-genotyper med kliniske prøver

Genotype	Konsentrasjon (IU/mL)	
	Plasma	Serum
A	3,3	4,1
B	2,9	3,9
C	4,9	5,2
D	5,7	5,4
E	5,8	5,8
F	3,0	4,0
G	2,8	7,4
H	5,5	6,3

Lineært område

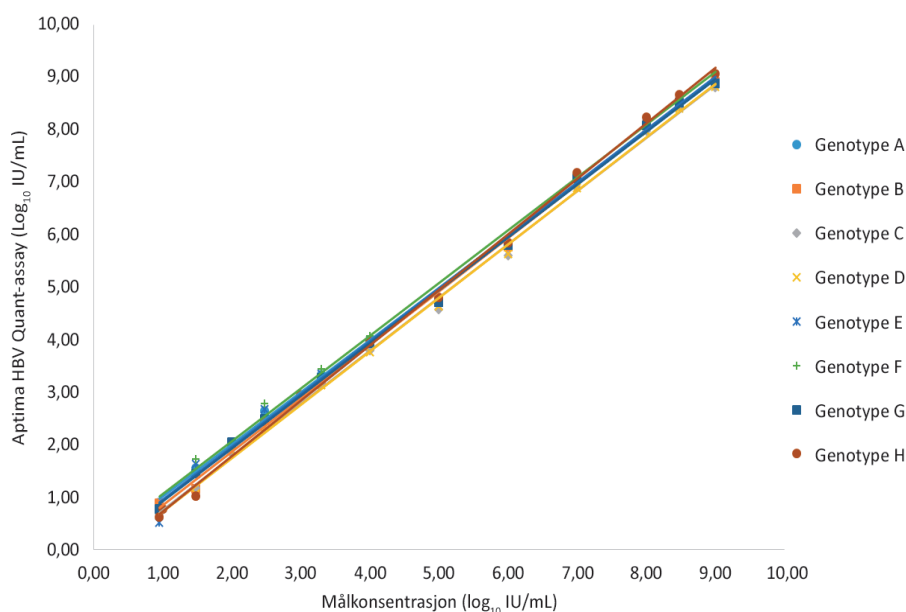
Det lineære området ble etablert ved å teste paneler med HBV genotype A-virus ($0,78 \log_{10}$ IU/mL til $7,30 \log_{10}$ IU/mL) og plasmid-DNA ($5,30 \log_{10}$ IU/mL til $9,18 \log_{10}$ IU/mL) fortynnet i HBV-negativt humant plasma og serum iht. CLSI EP06-A.¹² Aptima HBV Quant-assayet viste linearitet på tvers av området som ble testet, med en øvre kvantifiseringsgrense (ULoQ) på $9 \log_{10}$ IU/mL som vist i Figur 6.



Figur 6. Linearitet i plasma og serum

Lineæritet på tvers av HBV-genotyper

Lineariteten til HBV-genotyper ble etablert ved å teste individuelle klinisk-positive prøver for genotyper A, E, F, G og H, og WHO's 1. referansepaneler fra PEI (PEI 5086/08) for genotyper B, C og D. Virus ble brukt i det nedre assayområdet ($4 \log_{10}$ IU/mL og lavere for genotyper A–G, $3 \log_{10}$ IU/mL og lavere for genotype H). Plasmid-DNA ble brukt i det øvre område med $2 \log_{10}$ overlapp. Fortynninger i negativt humant plasma ble testet for alle genotyper. Lineariteten ble påvist på tvers av området som ble testet, for alle genotyper som ble testet, som vist i Figur 7.



Figur 7. Lineært område og linearitet (plasma)

Nedre kvantifiseringsgrense med WHO's 3. internasjonale standard

Den nedre kvantifiseringsgrensen er definert som den laveste konsentrasjonen der HBV DNA kvantifiseres pålitelig innen en total feil, iht. CLSI EP17-A2.¹¹ Total feil ble estimert med følgende to metoder:

$$\text{Total analyseringsfeil (TAE)} = |\text{bias}| + 2\text{SD} \text{ og total feil (TE)} = \text{SQRT}(2) \times 2\text{SD}.$$

For å sikre nøyaktighet og presisjon i målingene ble total feil i Aptima HBV Quant-assayet innstilt på $1 \log_{10}$ IU/mL (dvs. ved LLoQ er forskjellen mellom to målinger på mer enn $1 \log_{10}$ IU/mL statistisk signifikant).

LLoQ ble bestemt ved å teste paneler med WHO's 3. internasjonale standard for hepatitt B-virus DNA (NIBSC 10/264, genotype A) fortynnet i HBV-negativt humant plasma og serum. Minimum førtifem (45) replikater av hver fortynning ble testet med hver av de tre reagenspartiene, som gir minst 135 replikater per fortynning. Resultatene fra tre reagenspartier vises i Tabell 4 for plasma og Tabell 5 for serum. Resultatene av den laveste observerte konsentrasjonen som tilfredsstiller nøyaktighetsmålet ($\text{TE} \leq 1 \log_{10}$ IU/mL og $\text{TAE} \leq 1 \log_{10}$ IU/mL) med $> 95\%$ deteksjon og større eller lik LoD, er skyggelagt i begge tabellene og oppsummert i Tabell 6.

Den beregnede LLoQ for WHO's 3. internasjonale standard for hepatitt B-virus, er 6 IU/mL ($0,79 \log_{10}$ IU/mL) for plasma og 8 IU/mL ($0,88 \log_{10}$ IU/mL) for serum, som er basert på den høyeste beregnede konsentrasjonen blant de tre reagenspartiene iht. CLSI EP17-A2. LLoQ ble fastslått på tvers av genotyper (se *Nedre kvantifiseringsgrense på tvers av HBV-genotyper*). Disse genotypedataene etablerer den generelle LLoQ for assayet som 10 IU/mL.

Tabell 4: Bestemmelse av LLoQ ved bruk av WHO's 3. internasjonale standard for HBV fortynnet i plasma

Reagensparti	Aptima HBV Quant (IU/mL)	Aptima HBV Quant ($\log_{10}$ IU/mL)	SD ($\log_{10}$ IU/mL)	Bias ($\log_{10}$ IU/mL)	Beregnet TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Beregnet TAE ($\log_{10}$ IU/mL)
1	3	0,53	0,21	0,32	0,59	0,74
	3	0,52	0,21	0,38	0,61	0,81
	5	0,70	0,23	0,25	0,65	0,71
2	6	0,76	0,26	0,09	0,73	0,60
	5	0,69	0,22	0,21	0,63	0,65
	6	0,77	0,25	0,18	0,70	0,68
3	6	0,79	0,31	0,05	0,88	0,68
	8	0,88	0,23	0,02	0,66	0,48
	9	0,96	0,23	0,00	0,66	0,47

SD = standardavvik

Panelmedlemmer som tilfredsstillir nøyaktighetsmålet ($TE \leq 1$ og $TAE \leq 1$), > LoD og > 95 % deteksjon for reagenspartiene 1, 2 og 3, er skyggelagt.

Tabell 5: Bestemmelse av LLoQ ved bruk av WHO's 3. internasjonale standard for HBV fortynnet i serum

Reagensparti	Aptima HBV Quant (IU/mL)	Aptima HBV Quant ($\log_{10}$ IU/mL)	SD ($\log_{10}$ IU/mL)	Bias ($\log_{10}$ IU/mL)	Beregnet TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Beregnet TAE ($\log_{10}$ IU/mL)
1	4	0,65	0,24	0,20	0,67	0,67
	5	0,65	0,24	0,25	0,68	0,73
	5	0,67	0,22	0,28	0,63	0,73
2	5	0,70	0,29	0,14	0,82	0,72
	5	0,72	0,27	0,18	0,77	0,72
	6	0,75	0,24	0,20	0,68	0,68
3	8	0,88	0,29	0,04	0,83	0,63
	10	0,98	0,23	0,08	0,66	0,55
	11	1,02	0,28	0,07	0,78	0,62

SD = standardavvik

Panelmedlemmer som tilfredsstillir nøyaktighetsmålet ($TE \leq 1$ og $TAE \leq 1$), > LoD og > 95 % deteksjon for reagenspartiene 1, 2 og 3, er skyggelagt.

Tabell 6: Sammendrag av beregnet LLoQ ved bruk av WHO's 3. internasjonale standard for HBV

Reagensparti	Plasma LLoQ		Serum LLoQ	
	IU/mL	$\log_{10}$ IU/mL	IU/mL	$\log_{10}$ IU/mL
1	5	0,70	4	0,65
2	5	0,69	5	0,72
3	6	0,79	8	0,88

Nedre kvantifiseringsgrense på tvers av HBV-genotyper

LLoQ ble fastslått ved å teste fortynninger av HBV-positive kliniske prøver for genotypene A, B, C, D, E, F, G og H i HBV-negativt humant plasma og serum. Tildeling av konsentrasjonen for kliniske prøver ble bestemt med et komparatorassay. Totalt 36 replikater av hvert panelmedlem ble testet med hver av de to reagenspartiene, som gir et minimum på 72 replikater per panelmedlem. Resultatene av den laveste observerte konsentrasjonen som tilfredsstiller nøyaktighetsmålet ($TE \leq 1 \log_{10} \text{ IU/mL}$ og $TAE \leq 1 \log_{10} \text{ IU/mL}$) med $> 95 \%$ deteksjon for hvert reagensparti, er vist i Tabell 7 for plasma og Tabell 8 for serum. Den høyeste observerte konsentrasjonen blant reagenspartiene for hver genotype er oppsummert i Tabell 9. Genotype D i serum hadde den høyeste LLoQ på 9 IU/mL ($0,96 \log_{10} \text{ IU/mL}$). Dette støttet den samlede LLoQ for assayet med 10 IU/mL.

Tabell 7: Bestemmelse av LLoQ på tvers av HBV genotyper i plasma

HBV genotype	Reagensparti	Aptima HBV Quant ^a (IU/mL)	Aptima HBV Quant ^a ($\log_{10} \text{ IU/mL}$)	SD ($\log_{10} \text{ IU/mL}$)	Bias ($\log_{10} \text{ IU/mL}$)	Beregnet TE ($\log_{10} \text{ IU/mL}$)	Beregnet TAE ($\log_{10} \text{ IU/mL}$)
A	1	6	0,74	0,24	0,10	0,67	0,58
	2	7	0,85	0,20	0,00	0,57	0,40
B	1	4	0,65	0,24	0,20	0,67	0,67
	2	6	0,75	0,25	0,10	0,70	0,59
C	1	4	0,61	0,21	0,35	0,60	0,77
	2	6	0,75	0,30	0,20	0,84	0,80
D	1	7	0,87	0,28	0,31	0,81	0,88
	2	8	0,91	0,30	0,26	0,86	0,87
E	1	8	0,88	0,32	0,29	0,89	0,92
	2	7	0,82	0,21	0,36	0,60	0,78
F	1	6	0,76	0,27	0,08	0,76	0,62
	2	7	0,86	0,30	0,01	0,84	0,60
G	1	4	0,59	0,21	0,25	0,60	0,68
	2	4	0,65	0,23	0,19	0,64	0,64
H	1	6	0,78	0,28	0,39	0,80	0,96
	2	7	0,83	0,27	0,34	0,78	0,89

SD = standardavvik

^a Flere nivåer ble kjørt, men disse dataene er ikke rapportert i tabellen.

Tabell 8: Bestemmelse av LLoQ på tvers av HBV genotyper i serum

HBV genotype	Reagensparti	Aptima HBV Quant ^a (IU/mL)	Aptima HBV Quant ^a (log ₁₀ IU/mL)	SD (log ₁₀ IU/mL)	Bias (log ₁₀ IU/mL)	Beregnet TE (log ₁₀ IU/mL)	Beregnet TAE (log ₁₀ IU/mL)
A	1	4	0,65	0,26	0,25	0,73	0,77
	2	6	0,81	0,26	0,04	0,74	0,56
B	1	5	0,70	0,19	0,26	0,54	0,64
	2	5	0,72	0,25	0,18	0,72	0,69
C	1	5	0,66	0,26	0,30	0,74	0,82
	2	6	0,81	0,26	0,10	0,74	0,62
D	1	7	0,84	0,27	0,42	0,75	0,95
	2	9	0,96	0,27	0,29	0,76	0,83
E	1	6	0,79	0,26	0,38	0,75	0,91
	2	8	0,89	0,28	0,29	0,79	0,84
F	1	6	0,76	0,23	0,08	0,66	0,55
	2	5	0,71	0,26	0,14	0,72	0,65
G	1	8	0,89	0,28	0,29	0,80	0,85
	2	5	0,66	0,24	0,29	0,67	0,77
H	1	6	0,74	0,24	0,43	0,67	0,90
	2	6	0,81	0,29	0,37	0,82	0,95

SD = standardavvik

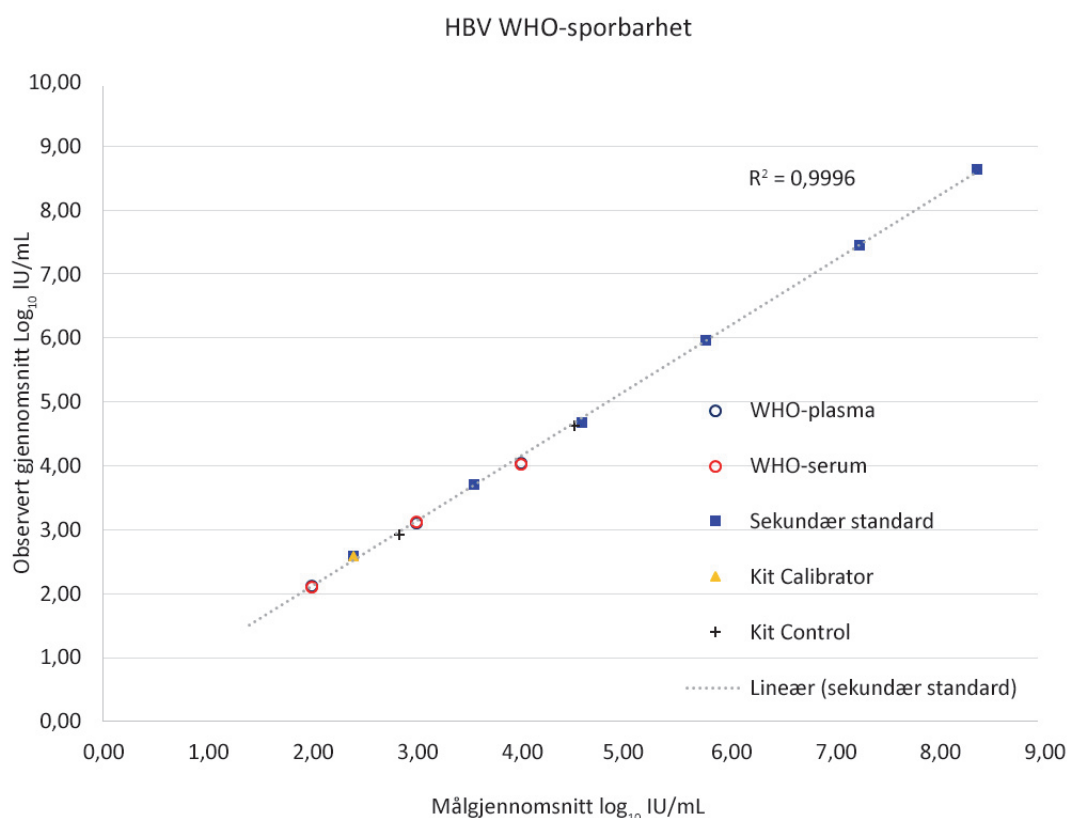
^a Flere nivåer ble kjørt, men disse dataene er ikke rapportert i tabellen.

Tabell 9: Sammendrag av LLoQ på tvers av genotyper i plasma og serum

Genotype	Plasma LLoQ		Serum LLoQ	
	IU/mL	Log ₁₀ IU/mL	IU/mL	Log ₁₀ IU/mL
A	7	0,85	6	0,81
B	6	0,75	5	0,72
C	6	0,75	6	0,81
D	8	0,91	9	0,96
E	8	0,88	8	0,89
F	7	0,86	6	0,76
G	4	0,65	8	0,89
H	7	0,83	6	0,81

Sporbarhet til WHO 3. internasjonale standard

En rekke med sekundære standarder med kjente konsentrasjoner ble brukt under hele produktutviklingen og produktproduksjonen for å etablere sporbarhet til WHO-standard. Konsentrasjonene som ble testet med HBV WHO-standard var mellom 2,0 og 4,0 log₁₀ IU/mL, de sekundære standarder hadde en konsentrasjon fra 2,4 til 8,4 log₁₀ IU/mL. Aptima HBV Quant-assaykontrollene og -kalibratorene ble også testet sammen med de sekundære standardene og WHO-standard. Alle panelene hadde lignende resultater, og de var fordelt lineært på tvers av assayets lineære område som vist i Figur 8.



Figur 8. Sporbarhet mellom 3. HBV WHO-standard målkonsentrasjoner og observert konsentrasjon fra Aptima HBV Quant-assayet

Presisjon

Aptima HBV Quant-presisjonspanelet ble bygget ved å fortynne HBV genotype A-virus og HBV plasmid-DNA i HBV-negativt klinisk plasma og HBV-negativt klinisk serum (de fire høyeste panelmedlemmene i hver matrise, var plasmid DNA). Elleve panelmedlemmer i hver matrise strakk seg over assayområdet (målkonsentrasjoner på 1,30 log₁₀ IU/mL til 8,90 log₁₀ IU/mL) og ble testet i tre replikater per kjøring av én operatør ved bruk av tre reagenspartier på ett Panther-system i løpet av tre dager, to kjøringer per dag.

Tabell 10 viser presisjonen til assayresultater (i log₁₀ IU/mL) mellom dager, mellom partier, mellom kjøringer, innen kjøringer og totalt. Total variabilitet var hovedsakelig på grunn av målinger innenfor kjøring (dvs. tilfeldig feil).

Tabell 10: Presisjon til Aptima HBV Quant-assayet

Matrise	Prøve	N	Middels kon- sentrasjon	Middels kon- sentrasjon	Inter- parti	Inter-parti	Inter- dag	Inter-dag	Inter- kjøring	Inter-kjøring	Intra- kjøring	Intra-kjøring	Total	Total
			(IU/mL)	(log ₁₀ IU/mL)	SD	Lognormal CV (%)	SD	Lognormal CV (%)	SD	Lognormal CV (%)	SD	Lognormal CV (%)	SD	Lognormal CV (%)
Plasma	Virus	34 ^a	32	1,21	0,07	16,2	0,07	16,2	0,05	11,7	0,28	71,8	0,28	78,2
		54	97	1,95	0,05	11,7	0,03	6,8	0,02	5,7	0,15	36,8	0,17	39,9
		54	1.474	3,16	0	1,0	0,02	3,8	0,02	4,8	0,07	15,6	0,07	16,8
		54	10.602	4,02	0,02	4,8	0,02	3,6	0,01	2,4	0,06	14,9	0,07	16,2
		54	429.428	5,63	0,03	6,7	0,01	2,7	0,01	2,4	0,06	14,1	0,07	16,1
	Plasmid-DNA	54	652.103	5,8	0,06	14,2	0,01	3,4	0,01	2,0	0,06	13,1	0,09	19,8
	Virus	54	7.617.612	6,88	0,02	5,6	0,00	0,4	0,02	4,2	0,06	13,4	0,07	15,1
	Plasmid-DNA	54	10.662.942	7,02	0,02	5,3	0,01	2,3	0,01	2,6	0,06	13,1	0,06	14,5
	Virus	54	89.149.358	7,95	0,01	3,4	0,01	2,7	0,01	1,6	0,04	9,7	0,05	10,8
	Plasmid-DNA	54	103.400.000	8,01	0,04	9,4	0,02	3,7	0,01	2,1	0,05	12,0	0,07	15,9
Serum	Virus	29 ^a	33	1,27	0,13	31,0	0,08	18,6	0,06	13,9	0,29	75,0	0,33	88,4
		54	88	1,92	0,05	11,2	0,02	4,8	0,02	5,5	0,12	29,1	0,14	32,3
		54	1.446	3,15	0,02	3,7	0,01	1,9	0,00	1,1	0,08	17,8	0,08	18,3
		54	7.873	3,89	0,02	4,8	0,01	2,6	0,01	2,1	0,06	13,4	0,06	14,6
		54	313.518	5,49	0,01	3,3	0,01	3,0	0,01	3,2	0,08	17,4	0,08	18,3
	Plasmid-DNA	54	599.225	5,77	0,04	8,5	0,01	2,5	0,01	2,5	0,06	14,7	0,08	17,4
	Virus	54	7.011.440	6,84	0,02	3,5	0,01	3,2	0,01	3,3	0,07	16,9	0,08	17,9
	Plasmid-DNA	54	8.845.332	6,94	0,05	11,9	0,01	2,2	0,01	2,2	0,05	12,2	0,07	17,4
	Virus	54	70.350.774	7,84	0,03	6,3	0,02	3,5	0,02	4,4	0,06	14,4	0,07	16,7
	Plasmid-DNA	53 ^b	122.800.000	8,08	0,04	9,9	0,01	2,2	0,01	1,8	0,04	10,4	0,06	14,6
		54	678.700.000	8,83	0,02	3,6	0,01	2,2	0,01	1,8	0,05	11,7	0,05	12,5

SD = standardavvik

^a Detekterte replikater med kvantifiserbart resultat, totalt antall detekterte replikater = 54.^b Ett replikat hadde ugyldig resultat.Lognormal CV(%) = $\sqrt{10^{(SD^2 * \ln(10)) - 1}} * 100$

Potensielt interfererende stoffer

Påvirkeligheten av Aptima HBV Quant-assayet for interferens ved forhøyede nivåer av endogene stoffer eller av legemidler ofte forskrevet for HBV-infiserte personer ble evaluert. HBV-negative plasmaprøver og prøver tilsatt HBV til konsentrasjoner på omtrent 30 IU/mL ($1,48 \log_{10}$ IU/mL) og 20 000 IU/mL ($4,30 \log_{10}$ IU/mL) ble testet.

Ingen interferens i assayytelsen ble observert i nærvær av albumin (90 mg/mL), hemoglobin (5 mg/mL), triglycerider (30 mg/mL) eller ukonjugert bilirubin (0,2 mg/mL).

Kliniske plasmaprøver fra pasienter med forhøyede nivåer av definerte stoffer eller fra pasienter med sykdommer, ti prøver av hvert stoff, opplistet i Tabell 11, ble testet med Aptima HBV Quant-assayet. Ingen interferens i assayytelsen ble observert.

Tabell 11: Testede kliniske prøvetyper

Kliniske prøvetyper	
1	Antinukleært antistoff (ANA)
2	Revmatoid faktor (RF)
3	Alkoholisk levercirrhose (AC)
4	Alkoholisk hepatitt
5	Ikke-alkoholisk hepatitt
6	Autoimmun hepatitt
7	Forhøyet alaninaminotransferase (ALT)
8	Hepatocellulær karsinom (HCC)
9	Multipel sklerose (MS)
10	Systemisk lupus erythematosus (SLE)
11	Hyperglobulinemi
12	Revmatoid artritt (RA)
13	Anti-Jo1 antistoff (JO-1)
14	Multipel myelom (MM)
15	Hemolysert (forhøyet hemoglobin)
16	Ikterisk (forhøyet bilirubin)
17	Lipemisk (forhøyet lipid)
18	Forhøyet protein

Ingen interferens i ytelsen av assayet ble observert i nærvær av de eksogene stoffene oppført i Tabell 12 ved konsentrasjoner på minst tre ganger C_{maks} (humant plasma).

Tabell 12: Eksogene stoffer

Eksogen stoffgruppe	Eksogene stoffer testet
1	Sakinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir mesylat
2	Klaritromycin, valganciclovir hydroklorid, efavirenz, nevirapin
3	Paroksetin HCl, enfuvirtide, zidovudin, didanosin, abakavirsulfat
4	Ribavirin, entekavir, adefovir dipivoksil, tenofovirdisoproksilfumarat, lamivudin, ganciclovir, aciclovir
5	Stavudin, ciprofloksacin, fluoksetin, azitromycin, valaciclovir, sertralin, zalcitabine
6	Interferon alfa -2a, interferon alfa -2b, pegylert interferon alfa-2b

Analytisk spesifisitet

Potensiell kryssreaktivitet til patogenene oppført i Tabell 13 ble evaluert i HBV-negativt humant plasma ved nærvær eller fravær av 30 IU/mL ($1,5 \log_{10}$ IU/mL) og 20 000 ($4,3 \log_{10}$ IU/mL) HBV DNA. Ingen kryssreaktivitet ble observert. Ingen interferens ble observert i nærvær av patogener.

Tabell 13: Patogener testet for analytisk spesifisitet

Mikroorganisme/patogen	Konsentrasjon		Mikroorganisme/patogen	Konsentrasjon	
Adenovirus 5	100 000	TCID ₅₀ /mL ^a	<i>Candida albicans</i>	1 000 000	CFU/mL ^e
Humant BK-polyomavirus	1 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 000	IFU/mL ^f
Cytomegalovirus	100 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 000 000	CFU/mL
Denguevirus 1	10 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 000 000	CFU/mL
Denguevirus 2	10 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 000 000	CFU/mL
Denguevirus 3	10 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 000 000	CFU/mL
Denguevirus 4	100 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 000 000	CFU/mL
Epstein-Barr-virus	100 000	kopier/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 000 000	CFU/mL
Influenza H1N1	100 000	TCID ₅₀ /mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 000 000	CFU/mL
Hepatitt A-virus	100 000	TCID ₅₀ /mL	^a TCID ₅₀ /mL = Vevskulturinfeksjons dose, enheter per mL		
Hepatitt C-virus	100 000	IU/mL ^b	^b IU/mL = Internasjonale enheter per mL		
Hepatitt G-virus	100 000	kopier/mL	^c vp/mL = Virale partikler per mL		
Humant herpes virus 6B	100 000	kopier/mL	^d LD ₅₀ /mL = Dødelig dose per mL		
Human herpes virus 8	100 000	kopier/mL	^e CFU/mL = Kolonidannende enheter per mL		
HIV-1	100 000	IU/mL	^f IFU/mL = Inklusjonsdannende enheter per mL		
HIV-2	10 000	TCID ₅₀ /mL			
Humant papillomavirus	100 000	kopier/mL			
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	100 000	TCID ₅₀ /mL			
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	100 000	TCID ₅₀ /mL			
Human T-celle lymfotropisk virus 1 (HTLV-1)	100 000	vp/mL ^c			
Human T-celle lymfotropisk virus 2 (HTLV-2)	100 000	vp/mL			
Japansk encefalittvirus	I/A	I/A			
Murray Valley-encefalittvirus	2 000	LD ₅₀ /mL ^d			
Parvovirus B19	100 000	IU/mL			
Rubella-virus	10 000	TCID ₅₀ /mL			
St. Louis-encefalittvirus	100 000	TCID ₅₀ /mL			
Vacciniavirus	1 000	TCID ₅₀ /mL			
Vestnilvirus	100 000	TCID ₅₀ /mL			
Gulfebervirus	100 000	TCID ₅₀ /mL			

Matriseekvivalens

Ett hundre og atten prøvesett med matchende blodoppsamlingsrør (serumrør, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA, PPT, SST) ble vurdert for matriseekvivalens. Av disse var 44 sett naturlig infiserte HBV-positive og 74 sett var HBV-negative tilsatt HBV-virus. Korrelasjon av hver type blodoppsamlingsrør som målt med serumoppsamlingsrør som komparator, er vist i Tabell 14.

Tabell 14: Matriseekvivalensstudie

Blodoppsamling Rør	Deming-regresjon	95 % KI av stigningstall		95 % KI av konstantledd		R ²	Middelverdi differanse (Log ₁₀)
		Nedre Grense	Øvre Grense	Nedre Grense	Øvre Grense		
ACD	$y = 1,01x - 0,04$	1,00	1,02	-0,10	0,01	0,998	-0,01
K2 EDTA	$y = 1,02x - 0,14$	1,00	1,03	-0,20	-0,07	0,997	-0,07
K3 EDTA	$y = 1,01x - 0,12$	1,00	1,03	-0,18	-0,06	0,997	-0,06
PPT	$y = 1,02x - 0,14$	1,00	1,03	-0,21	-0,07	0,996	-0,06
SST	$y = 1,00x - 0,03$	0,99	1,01	-0,07	0,03	0,999	-0,01

KI = konfidensintervall.

Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:3)

Prøver som strakk seg over det lineære området ble fortynnet 1:3 med Aptima-prøvefortynningsmiddel (240 µL prøve ble f.eks. kombinert med 480 µL Aptima-prøvefortynningsmiddel) for å vurdere deteksjonsnøyaktigheten til HBV DNA i prøver fortynnet med Aptima-prøvefortynningsmiddel. Hver prøve ble testet ufortynnet og fortynnet (1:3) tre ganger. Testing ble utført med ett parti assayreagenser på to Panther-systemer med to partier Aptima-prøvefortynningsmiddel. Forskjellene mellom den gjennomsnittlige rapporterte konsentrasjonen i nativ matrise (fortynningsfaktor anvendt på det fortynnete prøveresultatet) og gjennomsnittlig konsentrasjon i Aptima-prøvefortynningsmiddel er vist i Tabell 15 for plasma og Tabell 16 for serum. Prøvekonsentrasjonene ble nøyaktig gjenopprettet i de fortynnete prøvene.

Tabell 15: Sammendrag plasmaprøve 1:3 fortynning matrisesammenligning

Plasma-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 9	Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 18	Differanse Fortynningsmiddel fra plasma-matrise (log ₁₀ IU/mL)
1,20 ^a	1,11 ^b	-0,09
1,56 ^a	1,36 ^b	-0,20
2,15	2,04	-0,11
3,10	2,97	-0,13
3,92	3,89	-0,03
4,82	4,79	-0,03
5,70	5,70	0,00
7,07	6,98	-0,09
7,74	7,60	-0,14
8,74	8,62	-0,12
9,29	9,19	-0,10
9,39	9,29	-0,10

^a n = 21.^b n = 42.

Tabell 16: Sammendrag serumprøve 1:3 fortynning matrisesammenligning

Serum-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 9	Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 18	Differanse Fortynningsmiddel fra serum-matrise (log ₁₀ IU/mL)
1,21 ^a	1,11 ^b	-0,10
1,54 ^a	1,36 ^b	-0,18
2,21	2,03	-0,18
3,06	2,98	-0,08
3,90	3,83	-0,07
4,77	4,76	-0,01
5,77	5,74	-0,03
7,03	7,00	-0,03
7,85	7,71	-0,14
8,87	8,76	-0,11
9,37	9,30	-0,07
9,46	9,36	-0,10

^a n = 21.^b n = 42.

Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100)

For å vurdere deteksjonsnøyaktighet til HBV DNA i prøver fortynnet med Aptima-prøvefortynningsmiddel ble plasma eller serum, åtte individuelle plasmaprøver og åtte individuelle serumprøver, tilsatt HBV-virus med mål mellom 6 og 8 log₁₀ IU/mL, sammen med åtte individuelle plasmaprøver og åtte individuelle serumprøver tilsatt HBV plasmid-DNA med målet 9,16 log₁₀ IU/mL, testet i 5 replikater. En 1:100 fortynning ble fremstilt med én del prøve og 99 deler Aptima-prøvefortynningsmiddel straks før testing. Testing ble utført med ett parti assayreagenser på to Panther-systemer med to partier Aptima-prøvefortynningsmiddel. Forskjellen mellom den gjennomsnittlige rapporterte konsentrasjonen i nativ matrise (fortynningsfaktor anvendt på det fortynnete prøveresultatet) og gjennomsnittlig

konsentrasjon i Aptima-prøvefortynningsmiddel ble beregnet for hvert prøvesett som vist i Tabell 17 for plasma og Tabell 18 for serum.

Tabell 17: Sammendrag plasmaprøve 1:100 fortynning matrisesammenligning

Plasma-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 5	Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 10	Differanse Fortynningsmiddel fra plasma-matrise (log ₁₀ IU/mL)
7,86	7,85	-0,01
7,84	7,83	-0,01
7,78	7,75	-0,03
7,80	7,80	0,00
6,58	6,53	-0,05
6,58	6,52	-0,06
6,58	6,53	-0,05
6,58	6,53	-0,05
9,24 ^a	9,05 ^a	-0,19
9,21 ^a	9,05 ^a	-0,16
9,25 ^a	9,03 ^a	-0,22
9,27 ^a	9,04 ^a	-0,23
9,13 ^a	8,82 ^a	-0,31
9,12 ^a	8,81 ^a	-0,31
9,09 ^a	8,84 ^a	-0,25
9,05 ^a	8,84 ^a	-0,21

^a Tilsatt plasmid-DNA

Tabell 18: Sammendrag serumprøve 1:100 fortynning matrisesammenligning

Serum-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 5	Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon (log ₁₀ IU/mL) n = 10	Differanse Fortynningsmiddel fra serum-matrise (log ₁₀ IU/mL)
7,70	7,85	0,15
7,84	7,85	0,01
7,79	7,82	0,03
7,75	7,79	0,04
6,77	6,77	0,00
6,75	6,80	0,05
6,75	6,71	-0,04
6,70	6,73	0,03
9,27 ^a	9,08 ^a	-0,19
9,24 ^a	9,06 ^a	-0,18
9,29 ^a	9,08 ^a	-0,21
9,31 ^a	9,11 ^a	-0,20
9,14 ^a	8,91 ^a	-0,23
9,18 ^a	8,92 ^a	-0,26
9,19 ^a	8,90 ^a	-0,29
9,08 ^a	8,84 ^a	-0,24

^a Tilsatt plasmid-DNA

Bekreftelse av LLoQ i prøver fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel

LLoQ til Aptima HBV Quant-assayet ble bekreftet med HBV genotype A kliniske prøver fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel. Prøver ble preparert i HBV-negativt humant plasma og serum med 21, 30, og 45 IU/mL. Hvert panel ble fortynnet 1:3 i Aptima-prøvefortynningsmiddel rett før testing for å gi sluttkonsentrasjoner på 7, 10 og 15 IU/mL. Tilsammen 36 replikater av hvert panelmedlem ble testet med ett reagensparti over tre dager. LLoQ $\leq$ 10 IU/mL for HBV-plasma og -serum fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel ble bekreftet som vist i Tabell 19.

Tabell 19: Bekreftelse av LLoQ - Prøver fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel

Matrise	% detektert	Aptima HBV Quant (IU/mL)	Aptima HBV Quant (log ₁₀ IU/mL)	SD (log ₁₀ IU/mL)	Bias (log ₁₀ IU/mL)	Beregnet TE (log ₁₀ IU/mL)	Beregnet TAE (log ₁₀ IU/mL)
Plasma	100 %	3	0,50	0,19	0,10	0,54	0,48
Serum	100 %	2	0,38	0,12	0,46	0,33	0,70

Presisjon til fortynnede prøver

Aptima HBV Quant-presisjonspanelet ble bygget ved å fortynne HBV-positivt plasma og HBV plasmid-DNA i HBV-negativt klinisk plasma og serum. Positive paneler ble fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel. Disse ble testet i fem replikater per kjøring av én operatør med tre partier Aptima-prøvefortynningsmiddel på ett Panther-systemet i løpet av tre dager, to kjøring per dag.

Tabell 20 viser presisjonen til assayresultater (i SD log₁₀ IU/mL) for tre partier med Aptima-prøvefortynningsmiddel. Total variabilitet var $\leq$ 0,15 SD på tvers av alle panelmedlemmene og fortynningsmiddelpartier.

Tabell 20: Presisjon av paneler fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel

Matrise	Målkonsentrasjon (log ₁₀ IU/mL)	Fortynning	Parti 1 Prøvefortynning (n=10)		Parti 2 Prøvefortynning (n=10)		Parti 3 Prøvefortynning (n=10)		Kombinerte partier (n=30)	
			Gjennomsnittlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gjennomsnittlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gjennomsnittlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gjennomsnittlig Log ₁₀ IU/mL	SD
Plasma	3,30	Ufortynnet	3,46	0,07	3,43	0,08	3,46	0,06	3,45	0,07
		1:3	3,36	0,09	3,35	0,07	3,39	0,09	3,37	0,08
	4,30	Ufortynnet	4,33	0,06	4,27	0,03	4,41	0,05	4,34	0,08
		1:3	4,34	0,05	4,35	0,05	4,38	0,10	4,35	0,07
	9,18	Ufortynnet	9,13	0,05	9,10	0,03	9,26 ^a	0,15	9,16 ^a	0,11
		1:100	9,18	0,03	9,14	0,04	9,33	0,10	9,21	0,10
Serum	3,30	Ufortynnet	3,52	0,05	3,48	0,06	3,50	0,07	3,50	0,06
		1:3	3,45	0,08	3,40	0,06	3,39	0,08	3,41	0,07
	4,30	Ufortynnet	4,35	0,05	4,37	0,06	4,43	0,06	4,38	0,06
		1:3	4,35	0,05	4,37	0,05	4,41	0,04	4,37	0,05
	9,18	Ufortynnet	9,08	0,03	9,14	0,05	9,31 ^b	0,12	9,17 ^b	0,12
		1:100	9,18	0,02	9,14	0,03	9,33	0,09	9,22	0,10

SD = standardavvik.

^a 1 replikat ekskludert (over beregnelig verdiområde).

^b 2 replikater ekskludert (over beregnelig verdiområde).

Overføring

For å fastslå at Panther-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater fra overføringskontaminasjon, ble det utført en studie med tilsatte paneler på tre Panther-systemer. Overføringen ble vurdert med høy titer HBV DNA-tilsatte plasmaprøver ($8 \log_{10}$ IU/mL) innsatt mellom HBV-negative prøver i et sjakkbrettmønster. Testingen ble utført over femten kjøring. Den totale overføringsfrekvensen var 0,14 % (1/705).

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten ble evaluert på Panther-systemet på tre eksterne steder i USA. To operatører utførte testing på hvert sted. Hver operatør utførte to kjøring per dag i tre dager, ved bruk av tre reagenspartier i løpet av testingen. Hver kjøring hadde tre replikater av hvert panelmedlem. Totalt ble det testet 108 replikater av hvert panelmedlem.

Reproduserbarhet ble testet med panelmedlemmer preparert med HBV-negativt plasma. De positive panelmedlemmene var positive for HBV genotyper A eller C. HBV DNA-konsentrasjoner strakk seg over det lineære området til assayet.

Tabell 21 viser reproduserbarheten og nøyaktigheten til assayresultatene for hvert positive panelmedlem mellom steder, mellom operatører, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og totalt.

Variasjonskoeffisienten ble beregnet med følgende ligning der σ^2 er prøvevariansen til dataene etter $\log_{10}$ -transformasjon.

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma^2 \ln(10)} - 1)}$$

Samsvarsverdiene var 100 % for alle HBV-positive panelmedlemmer.

Tabell 21: Reproduserbarhet av Aptima HBV Quant-assay HBV DNA-nivåer på Panther-systemet i positive panelmedlemmer

GT	N	Observert gjennomsnitt		Prosent bidrag til total varians SD (%CV)					Totalt varians SD (%CV)
		IU/mL	Log ₁₀ IU/mL	Mellom teststeder	Mellom operatører/dager ^a	Mellom partier	Mellom kjøringer	Innen kjøringer	
A	108	17,6	1,2	0,059 (13,578)	< 0,001 (< 0,001)	0,138 (32,693)	0,090 (20,869)	0,178 (42,883)	0,250 (62,666)
	108	129,4	2,1	0,009 (2,162)	0 (0)	0,074 (17,109)	0,051 (11,869)	0,106 (24,736)	0,139 (32,886)
	107	1056,0	3,0	0,035 (7,994)	0,032 (7,432)	0,014 (3,246)	0,032 (7,356)	0,085 (19,666)	0,103 (24,060)
	108	7663,0	3,9	0 (0)	0,027 (6,262)	0,040 (9,235)	0,044 (10,088)	0,066 (15,194)	0,092 (21,540)
	108	188172,1	5,3	0,027 (6,281)	0,042 (9,707)	0,042 (9,787)	0,030 (6,829)	0,072 (16,689)	0,102 (23,772)
	108	9389094,1	7,0	0,038 (8,846)	0 (0)	0,031 (7,237)	0,064 (14,791)	0,068 (15,756)	0,106 (24,692)
	107	86664677,2	7,9	0,038 (8,692)	0,029 (6,753)	0,020 (4,584)	0,037 (8,635)	0,049 (11,375)	0,081 (18,725)
	107	753726183,2	8,9	0,024 (5,476)	0,052 (11,997)	0,015 (3,499)	0,045 (10,304)	0,053 (12,187)	0,091 (21,163)
C	107	17,0	1,2	0,041 (9,521)	0,041 (9,392)	0,074 (17,147)	0,092 (21,438)	0,189 (45,704)	0,230 (57,010)
	108	152,9	2,2	0,035 (8,127)	0 (0)	0,055 (12,706)	0,064 (14,925)	0,131 (30,748)	0,160 (38,013)
	108	1363,8	3,1	0,042 (9,583)	0,023 (5,316)	0 (0)	0,061 (14,033)	0,055 (12,623)	0,094 (22,002)
	108	9871,9	4,0	0,011 (2,472)	0,014 (3,270)	0,040 (9,337)	0,038 (8,801)	0,059 (13,651)	0,083 (19,291)
	108	217400,5	5,3	0,031 (7,255)	0,047 (10,843)	0,016 (3,791)	0,026 (6,023)	0,063 (14,685)	0,090 (21,044)
	108	12087179,5	7,1	0,046 (10,543)	0 (0)	0,020 (4,652)	0,064 (14,762)	0,073 (16,922)	0,109 (25,501)
	108	57743712,8	7,8	0,044 (10,232)	0,028 (6,472)	0,013 (2,944)	0,043 (10,026)	0,052 (12,010)	0,087 (20,146)
	108	572184754,9	8,7	0,042 (9,711)	0,048 (11,160)	0,028 (6,374)	0,034 (7,740)	0,048 (11,081)	0,091 (21,208)

%CV = log-normal variasjonskoeffisient, GT = genotype, SD = standardavvik.

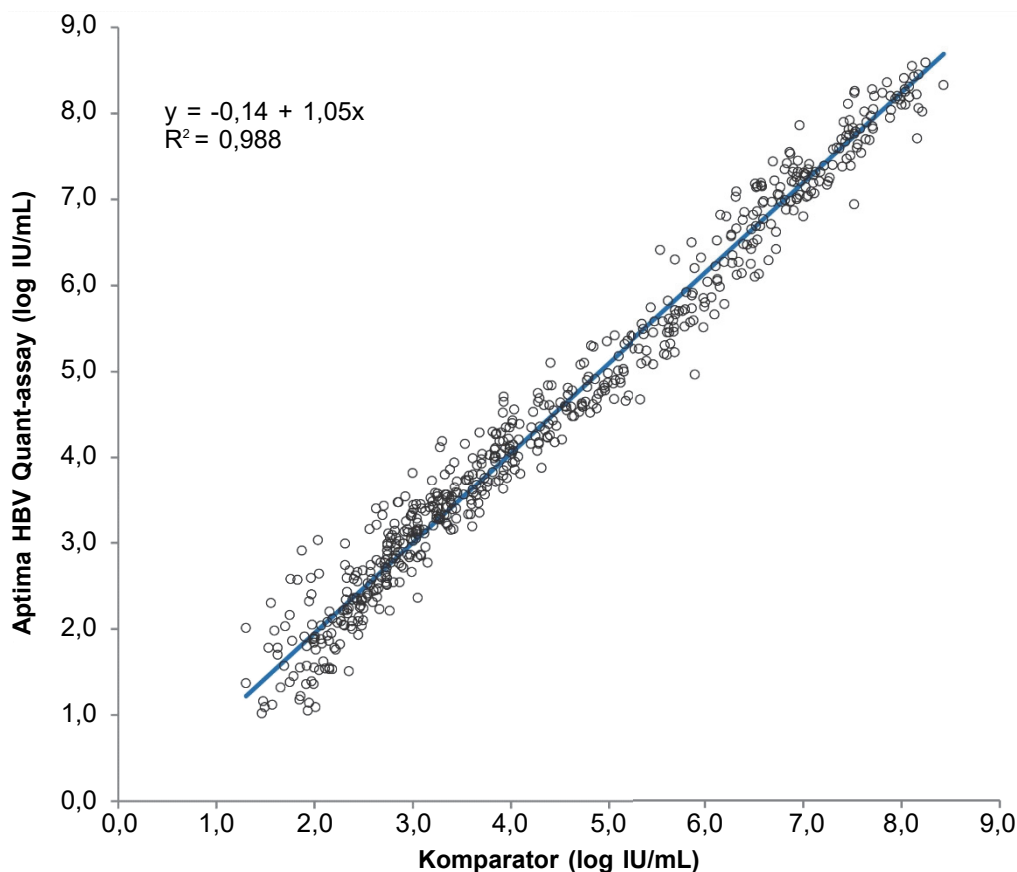
Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som skyldes disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og VK som 0.

^a «Mellom operatører» er ikke lett å skille fra «Mellom dager», derfor er estimatene «Mellom operatører» og «Mellom dager» slått sammen til «Mellom operatører/dager».

Klinisk ytelse

Metodekorrelasjon

Ytelsen til Aptima HBV Quant-assayet ble vurdert mot et CE-merket og Health Canada-lisensiert komparatorassay ved å teste ufortynnede kliniske prøver fra HBV-infiserte pasienter. Til sammen 614 kliniske prøver innenfor det lineære området som er felles for begge assayene, ble brukt til lineær regresjon som vist i Figur 9.



Figur 9. Korrelasjon mellom Aptima HBV Quant-assayet og komparatorassayet

Klinisk nytteverdi

Studien ble utformet for å vurdere Aptima HBV Quant-assayets evne til å forutsi virologiske, biokjemiske og serologiske kliniske nytteendepunkter 48 uker etter igangsetting av behandlingen. Enkeltp prøver ble prospektivt samlet fra personer med kronisk HBV-infeksjon der det ble satt i gang monoterapi med entekavir eller tenofovir som en del av standard pleiebehandling.

Av de 331 innmeldte personene, kunne 86 personer ikke evalueres på grunn av tilbaketrekning, seponering, tidlig avbrudd av behandlingen, manglende resultater i uke 48 eller manglende eller lave baselinje HBV DNA-virusbelastninger. Resten av de 245 personene kunne evalueres for minst ett av de kliniske nytteendepunktene og inkluderte 126 HBeAg(+) og 119 HBeAg(-) personer. Tabell 22 viser de demografiske og kliniske baselinjeegenskapene til evaluerbare personer. Den demografiske fordelingen av personer i denne studien var konsistent med pasientene med kronisk HBV i USA.¹³ Data fra HBeAg(+) og HBeAg(-) personer ble analysert separat.

Tabell 22: Demografiske og kliniske baselinjeegenskaper av evaluerbare personer

Egenskaper		Total
Samlet, N	N	245
Entekavir	n (%)	94 (38,4)
Tenofovir	n (%)	151 (61,6)
Kjønn, n (%)	Mann	154 (62,9)
	Kvinne	91 (37,1)
Alder (år)	Middelverdi ± SD	43,5 ± 13,63
	Median	44,0
	Verdiområde	18–83
Alderskategori (år), n (%)	18–29	40 (16,3)
	30–49, n (%)	120 (49,0)
	50–70, n (%)	80 (32,7)
	> 70, n (%)	5 (2,0)
Etnisitet, n (%)	Latinamerikansk	7 (2,9)
	Ikke latinamerikansk	236 (96,3)
	Ukjent/nektet	2 (0,8)
Rase ^a , n (%)	Hvit	89 (36,3)
	Svart eller afroamerikansk	16 (6,5)
	Asiatisk	132 (53,9)
	Amerikansk urbefolkning / Urbefolkning (Alaska)	0 (0,0)
	Urbefolkning Hawaii/Stillehavet	6 (2,4)
	Annet	1 (0,4)
	Ukjent/nektet	1 (0,4)
Genotype, n (%)	A	28 (11,4)
	B	64 (26,1)
	C	36 (14,7)
	D	47 (19,2)
	E	2 (0,8)
	F	0 (0,0)
	G	0 (0,0)
	H	3 (1,2)
	Ukjent	65 (26,5)
HBV-behandlingsstatus, n (%)	Erfaren	27 (11,0)
	Naiv	218 (89,0)
Tidligere legemiddelbehandling, n (%)	Tenofovir	5 (18,5)
	Entekavir	4 (14,8)
	Adefovir	2 (7,4)
	Lamivudin	1 (3,7)
	Telbivudin	0 (0,0)
	Interferon	10 (37,0)
	Annen ^b	5 (18,5)
Tidligere behandlingsresultat, n (%)	Mislykket	1 (3,7)
	Vellykket	0 (0,0)
	Seponert av andre grunner	26 (96,3)
HBsAg-serostatus, n (%)	Positiv/reaktiv	210 (85,7)
	Ikke utført	35 (14,3)

Tabell 22: Demografiske og kliniske baselinjeegenskaper av evaluerbare personer (forts.)

Egenskaper	Total
Cirrhosestatus, n (%)	Cirrhose
	26 (10,6)
	Ikke-cirrhose
HBV-virusbelastning (log ₁₀ IU/mL)	201 (82,0)
	Ikke utført
	18 (7,3)
ALT (U/L)	Middelverdi ± SD
	6,3 ± 1,93
	Median
	6,4
	Verdiområde
	3–9
	Middelverdi ± SD
	102,4 ± 175,97
	Tall over ULN ^c
	177 (85,9)

^a Personer kan rapportere flere raser.

^b Forskjellige kombinasjoner av de bestemte legemidlene står oppført.

^c Øvre grense for normalområdet (ULN) for alaninaminotransferase (ALT) var 30 U/L hos menn og 19 U/L hos kvinner.

Prediksjon av respons på antiviral behandling

Aptima HBV Quant-assayets kliniske nytte ble vurdert hos personer behandlet med tenofovir og entekavir. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om assayets kliniske nytte når andre HBV-antivirusbehandlinger brukes.

Definisjoner:

Resultater av tidlig virologisk respons

Uke 12 og uke 24 virologisk respons = HBV DNA < 10 IU/mL (< LLoQ) som vurdert av Aptima HBV Quant-assayet på Panther-systemet

Uke 12 alternativ virologisk respons = HBV DNA ≥ 2 log₁₀ reduksjon fra baselinje

Uke 24 alternativ virologisk respons = HBV DNA < 2000 IU/mL (for HBeAg+) eller <50 IU/mL (for HBeAg-)

Kliniske nytteendepunkter

Uke 48 virologisk respons = HBV DNA < 10 IU/mL (< LLoQ) som vurdert med et godkjent HBV-kvantitativt assay

Alternativ uke 48 virologisk respons = HBV DNA < 50 IU/mL som vurdert med et godkjent HBV-kvantitativt assay

Biokjemisk respons = Normalisering av ALT-testresultater i uke 48 (ALT < 30 U/L hos kvinner og < 19 U/L hos kvinner)

Serologisk respons = Tap av HBeAg (HBeAg-negative resultater) i uke 48

Assosiasjonsmål og prediktiv verdi

Positiv prediktiv verdi (PPV) = Sann positiv / (sann positiv + falsk positiv) eller sannsynligheten for respons i uke 48 (der klinisk nytteendepunkt vurderes) hos personer med virologisk respons på det tidlige tidspunktet

Negativ prediktiv verdi (NPV) = Sann negativ / (falsk negativ + sann negativ) eller sannsynligheten for ikke-respons i uke 48 (der klinisk nytteendepunkt vurderes) hos personer med virologisk ikke-respons på det tidlige tidspunktet

Oddsforhold (OR) = (Sann positiv × Sann negativ) / (Falsk positiv × Falsk negativ)

Prediksjon av uke 48 virologisk respons, definert som HBV DNA < 10 IU/mL

I denne studien var den primære definisjonen av virologisk respons HBV DNA < 10 IU/mL, og denne definisjonen ble brukt for både tidlige virologisk respons i uke 12 og 24 samt den virologiske responsen i uke 48. Assosiasjonen mellom tidlige virologisk responser i uke 12 og 24 og uke 48 kliniske nytteendepunkter (virologisk respons, biokjemisk respons, serologisk respons) ble vurdert.

Prediksjon av virologisk respons i uke 48

Assosiasjoner mellom virologisk respons i uke 48 og virologisk respons i uke 12 og uke 24 er oppsummert i Tabell 23.

Tidlige virologiske responser i uke 12 og 24 som prediktorer for uke 48 virologisk respons, varierte etter uke og behandling.

Tabell 23: PPV, NPV og oddsforhold for virologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 10 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entekavir	0,0 (0,0; 93,2)	0/1	82,5 (80,0; 88,4)	33/40	1,49 (< 0,01; 30,95)
		Tenofovir	100 (27,3; 100)	2/2	74,4 (72,6; 78,7)	61/82	14,30 (1,11; > 999,99)
		Alle	66,7 (15,4; 98,2)	2/3	77,0 (75,7; 79,9)	94/122	6,71 (0,62; 147,55)
	24	Entekavir	50,0 (6,4; 93,2)	2/4	88,2 (83,5; 95,4)	30/34	7,50 (0,74; 79,76)
		Tenofovir	75,0 (52,7; 92,3)	12/16	84,1 (78,5; 90,0)	58/69	15,81 (4,62; 65,54)
		Alle	70,0 (50,3; 88,1)	14/20	85,4 (81,3; 90,1)	88/103	13,69 (4,74; 44,16)
HBeAg(-)	12	Entekavir	94,1 (87,1; 99,0)	32/34	22,2 (7,6; 36,0)	4/18	4,57 (0,80; 35,85)
		Tenofovir	83,3 (70,5; 93,2)	25/30	46,9 (35,0; 58,9)	15/32	4,41 (1,42; 15,71)
		Alle	89,1 (82,1; 94,7)	57/64	38,0 (29,0; 47,1)	19/50	4,99 (1,96; 14,00)
	24	Entekavir	93,0 (88,0; 98,1)	40/43	37,5 (6,4; 67,2)	3/8	8,00 (1,21; 55,54)
		Tenofovir	82,6 (74,3; 90,4)	38/46	75,0 (54,1; 92,0)	12/16	14,25 (3,92; 62,71)
		Alle	87,6 (82,7; 92,6)	78/89	62,5 (44,8; 78,0)	15/24	11,82 (4,30; 34,94)

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall.

^a Skyggelegging indikerer statistisk signifikant oddsforhold.

^b Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null.

Prediksjon av biokjemisk respons i uke 48

Assosiasjoner mellom biokjemisk respons i uke 48 og virologisk respons i uke 12 og uke 24 er oppsummert i Tabell 24.

Verdien av tidlige virologiske responser i uke 12 og 24 som prediktor for uke 48 biologisk respons, varierte etter uke og behandling.

Tabell 24: PPV, NPV og oddsforhold for biologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 10 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^a
HBeAg(+)	12	Entekavir	NC (NC)	0/0	67,9 (63,4–76,1)	19/28	2,05 (0,01–393,52)
		Tenofovir	100 (27,6; 100)	2/2	58,5 (55,1; 63,9)	31/53	7,00 (0,54; 983,90)
		Alle	100 (27,3; 100)	2/2	61,7 (59,7; 65,5)	50/81	8,02 (0,63; > 999,99)
	24	Entekavir	66,7 (16,4–98,2)	2/3	68,2 (60,1–80,0)	15/22	4,29 (0,35–101,82)
		Tenofovir	58,3 (33,2; 81,0)	7/12	61,4 (54,3; 69,7)	27/44	2,22 (0,61; 8,61)
		Alle	60,0 (36,6; 80,9)	9/15	63,6 (58,2; 70,0)	42/66	2,62 (0,84; 8,70)
	12	Entekavir	43,8 (25,1; 61,2)	7/16	50,0 (25,1; 74,9)	6/12	0,78 (0,17; 3,53)
		Tenofovir	52,9 (35,1; 72,2)	9/17	76,2 (61,2; 89,8)	16/21	3,60 (0,93; 15,39)
		Alle	48,5 (36,0; 60,9)	16/33	66,7 (54,5; 78,6)	22/33	1,88 (0,70; 5,20)
HBeAg(-)	24	Entekavir	45,8 (36,0; 56,0)	11/24	75,0 (25,2; 98,7)	3/4	2,54 (0,28; 55,45)
		Tenofovir	42,9 (32,8; 53,1)	12/28	80,0 (53,0; 97,1)	8/10	3,00 (0,61; 22,34)
		Alle	44,2 (37,8; 50,8)	23/52	78,6 (55,1; 95,0)	11/14	2,91 (0,80; 13,98)

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall, NC = kan ikke beregnes

^a Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null.

Prediksjon av serologisk respons i uke 48

Assosiasjoner mellom serologisk respons i uke 48 og virologisk respons i uke 12 og uke 24 er oppsummert i Tabell 25.

Verdien av tidlige virologiske responser i uke 12 og 24 som prediktor for uke 48 serologisk respons, varierte etter uke og behandling.

Tabell 25: PPV, NPV og oddsforhold for serologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 10 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^a
HBeAg(+)	12	Entekavir	100 (6,5; 100)	1/1	86,8 (84,2; 93,9)	33/38	18,27 (0,86; > 999,99)
		Tenofovir	0,0 (0,0; 72,0)	0/2	82,9 (81,7; 86,0)	68/82	0,95 (< 0,01; 12,45)
		Alle	33,3 (1,8; 84,3)	1/3	84,2 (83,1; 86,8)	101/120	2,66 (0,12; 29,11)
	24	Entekavir	50,0 (6,4; 93,2)	2/4	88,2 (83,5; 95,4)	30/34	7,50 (0,74; 79,76)
		Tenofovir	18,8 (3,1; 39,1)	3/16	84,1 (80,6; 89,1)	58/69	1,22 (0,25; 4,59)
		Alle	25,0 (8,5; 43,6)	5/20	85,4 (82,5; 89,4)	88/103	1,96 (0,57; 5,94)

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall.

^a Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null.

Prediksjon av uke 48 virologisk respons, definert som HBV DNA < 50 IU/mL (alternativ definisjon)

Alternative definisjoner for tidlig (uke 12 og 24) og uke 48 virologiske respons ble også vurdert (se definisjonene av alternativ respons ovenfor).

Assosiasjoner mellom kliniske nytteendepunkter og virologisk respons i uke 12 og uke 24, med bruk av disse alternative definisjoner av virologisk respons, er oppsummert i Tabell 26 (virologisk respons), Tabell 27 (biokjemisk respons) og i Tabell 28 (serologisk respons).

Tabell 26: PPV, NPV og oddsforhold for virologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 50 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER	
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^{a,b}	
HBeAg(+)	12	Entekavir	34,2 (26,9; 39,2)	13/38	66,7 (16,1; 98,2)	2/3	1,04 (0,09; 23,60)	
		Tenofovir	55,1 (51,9; 59,4)	43/78	83,3 (43,5; 99,2)	5/6	6,14 (0,93; 120,54)	
		Alle	48,3 (45,6; 51,3)	56/116	77,8 (45,3; 97,1)	7/9	3,27 (0,75; 22,54)	
	24	Entekavir	65,0 (51,3; 81,2)	13/20	100 (86,3; 100)	18/18	66,59 (7,20; > 999,99)	
		Tenofovir	72,4 (64,7; 80,6)	42/58	88,9 (74,6; 97,2)	24/27	21,00 (6,28; 97,36)	
		Alle	70,5 (63,5; 77,9)	55/78	93,3 (84,0; 98,3)	42/45	33,47 (10,81; 148,13)	
	HBeAg(-)	12	Entekavir	100 (NC)	52/52	NC (NC)	0/0	NC
			Tenofovir	93,0 (89,1; 97,5)	53/57	60,0 (21,3; 93,3)	3/5	19,87 (2,62; 191,49)
			Alle	96,3 (94,4; 98,7)	105/109	60,0 (21,1; 93,3)	3/5	39,37 (5,24; 376,77)
24		Entekavir	100 (NC)	47/47	0,0 (NC)	0/4	NC	
		Tenofovir	93,9 (88,6; 98,3)	46/49	30,8 (6,7; 52,4)	4/13	6,81 (1,30; 39,97)	
		Alle	96,9 (93,8; 99,2)	93/96	23,5 (7,0; 39,8)	4/17	9,54 (1,91; 53,22)	

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall, NC = kan ikke beregnes

^a Skyggelegging indikerer statistisk signifikant oddsforhold.

^b Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null, med mindre det var ingen uke 48 respons eller ingen uke 48 ikke-respons, som førte til at oddsforholdet ble rapportert som NC.

Tabell 27: PPV, NPV og oddsforhold for biologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 50 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV		NPV		ELLER
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entekavir	33,3 (25,1–39,0)	9/27	100 (6,7–100)	1/1	1,54 (0,07–233,77)
		Tenofovir	44,2 (39,6; 48,6)	23/52	66,7 (15,7; 98,2)	2/3	1,59 (0,14; 35,36)
		Alle	40,5 (37,1; 43,7)	32/79	75,0 (23,9; 98,7)	3/4	2,04 (0,25; 42,30)
	24	Entekavir	50,0 (31,2–69,5)	7/14	81,8 (58,9–97,1)	9/11	4,50 (0,79–37,15)
		Tenofovir	52,5 (44,0; 61,8)	21/40	81,3 (60,1–96,7)	13/16	4,79 (1,30; 23,28)
		Alle	51,9 (44,1; 60,2)	28/54	81,5 (66,4; 93,1)	22/27	4,74 (1,66; 15,82)
HBeAg(-)	12	Entekavir	46,4 (39,5; 52,6)	13/28	NC (NC)	0/0	0,87 (< 0,01; 166,17)
		Tenofovir	40,0 (33,6; 46,3)	14/35	100 (41,4; 100)	3/3	4,72 (0,41; 653,11)
		Alle	42,9 (39,6; 46,7)	27/63	100 (41,2; 100)	3/3	5,27 (0,48; 720,38)
	24	Entekavir	44,0 (34,4; 52,7)	11/25	66,7 (16,3–98,2)	2/3	1,57 (0,13; 36,42)
		Tenofovir	41,4 (31,3; 51,1)	12/29	77,8 (48,6; 97,1)	7/9	2,47 (0,49; 18,57)
		Alle	42,6 (36,4; 48,9)	23/54	75,0 (48,8; 93,7)	9/12	2,23 (0,59; 10,87)

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall.

^a Skyggelegging indikerer statistisk signifikant oddsforhold.

^b Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null.

Tabell 28: PPV, NPV og oddsforhold for serologisk respons predikert av tidlig virologisk respons under behandling: Uke 48 virologisk respons definert som < 50 IU/mL

HBeAg-status	Uke med tidlig virologisk respons	Behandling	PPV		NPV		ELLER
			Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI)	n/N	Estimat (95 %-KI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entekavir	16,7 (10,4; 19,6)	6/36	100 (44,1; 100)	3/3	1,49 (0,12; 209,89)
		Tenofovir	16,7 (12,9; 18,6)	13/78	83,3 (44,2; 99,2)	5/6	1,00 (0,14; 19,98)
		Alle	16,7 (13,9; 18,1)	19/114	88,9 (58,8; 99,5)	8/9	1,60 (0,27; 30,56)
	24	Entekavir	30,0 (16,5; 41,6)	6/20	100 (86,3; 100)	18/18	16,59 (1,72; > 999,99)
		Tenofovir	22,4 (16,9; 26,8)	13/58	96,3 (84,7; 99,9)	26/27	7,51 (1,37; 140,31)
		Alle	24,4 (20,0; 28,4)	19/78	97,8 (90,4; 99,9)	44/45	14,17 (2,77; 259,25)

KI = 95 % profile-likelihood-konfidensintervall.

^a Skyggelegging indikerer statistisk signifikant oddsforhold.

^b Ved beregning av oddsforhold og deres konfidensintervaller ble 0,5 lagt til alle cellene der minst én celle var null.

Konklusjon

Samlet viser resultatene at Aptima HBV Quant-assayet kan kvantifisere HBV DNA-nivåer på baselinje og under behandling som en hjelp i vurdering av virusresponsen til behandlingen. Denne studien viste at tidlige virologiske responser i uke 12 og 24 som prediktorer for uke 48 virologisk respons, varierte etter uke og behandling.

Aptima HBV Quant-assayet kan brukes som en hjelp ved behandling av kronisk HBV-infiserte pasienter som gjennomgår HBV-antivirusbehandling.

Bibliografi

1. **Verdens helseorganisasjon.** Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Aksessert september 2022.
2. **Liaw YF, Chu CM.** Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009; 373(9663):582-592.
3. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57:167-185.
4. **International Agency for Research on Cancer.** Hepatitis B Virus. IARC Monographs 2012; 100B: 93–133.
5. **Price, J.** An Update on Hepatitis B, D, and E Viruses. *Topics in Antiviral Medicine* 2014; 21(5): 157–163.
6. **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases.** AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83.
7. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
8. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; gjeldende versjon.
9. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); gjeldende versjon.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
11. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
12. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
13. **Ghany MG, Perrillo R, Li R, et al.** Characteristics of adults in the Hepatitis B Research Network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):183–192. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028>.

Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgia

Australsk sponsor

Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

For landsspesifikk teknisk støtte og kundeservice, e-postadresse og telefonnummer kan du gå til www.hologic.com/support.

Dersom det skjer alvorlige hendelser i forbindelse med utstyret i EU, bør det rapporteres til produsenten og den ansvarlige myndigheten i medlemslandet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion og tilknyttede logoer er varemerker og/eller registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller datterselskaper i USA og/eller andre land. Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Dette produktet kan være dekket av en eller flere USA-patenter, angitt på www.hologic.com/patents.

© 2017–2025 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-28215-1801 Rev. 003

2025-10

Endringshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-28215-1801 Rev. 001	Juli 2025	Første utgivelse av det nye Aptima HBV-assayet IFU AW-28215 Rev. 001 for forskriftsmessig samsvar med IVDR og erstatter AW-13182.
AW-28215-1801 Rev. 002	August 2025	Oppdateringer av varemerke for å møte BSI-krav.
AW-28215-1801 Rev. 003	October 2025	- Alternativ for rørvugge lagt til BSI-krav. - Oppdateringer av SDS.