

Aptima® HBV Quant Assay

Brugsanvisning
Til *in vitro* diagnostisk brug
Kun til brug uden for USA

Generelle oplysninger	2
Tilsigtet anvendelse	2
Oversigt og forklaring af testen	2
Procedureprincipper	3
Oversigt over sikkerhed og præstation	3
Advarsler og forholdsregler	4
Krav til opbevaring og håndtering af reagenser	9
Udtagning og opbevaring af prøve	9
Prøver i Panther-system	13
Prøvetransport	13
Panther-system	14
Vedlagte reagenser og materialer	14
Nødvendige materialer der skal anskaffes separat	15
Valgfri materialer	16
Testprocedure til Panther-system	17
Bemærkninger til fremgangsmåden	20
Kvalitetskontrol	22
Kalibrering af assayet	22
Negative og positive kontroller	22
Intern kalibrator/intern kontrol	22
Tolkning af resultater	23
Begrænsninger	24
Analytisk præstation	25
Detektionsgrænse ved brug af den 3. internationale WHO-standard	25
Detektionsgrænse på tværs af HBV-genotyper	25
Lineært område	26
Linearitet på tværs af HBV-genotyper	27
Nedre kvantiteringsgrænse ved brug af 3. internationale WHO-standard	27
Nederste kvantiteringsgrænse på tværs af HBV-genotyper	29
Sporbarhed til 3. internationale WHO-standard	31
Præcision	31
Potentielt interfererende stoffer	33
Analytisk specificitet	35
Matrix-ækvivalens	36
Fortynding af prøve ved brug af Aptima-prøvefortynder (1:3)	36
Fortynding af prøve ved brug af Aptima-prøvefortynder (1:100)	37
Bekræftelse af LLoQ i prøver fortyndet i Aptima-prøvefortynder	39
Præcision af fortyndede prøver	39
Overførsel	40
Reproducerbarhed	40
Klinisk præstation	42
Korrelation mellem metoder	42
Klinisk anvendelighed	42
Bibliografi	51
Kontaktoplysninger og revisionshistorik	52

Generelle oplysninger

Tilsluttet anvendelse

Aptima® HBV Quant-assay er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikationstest til kvantitering af hepatitis B-virus (HBV) DNA i humant plasma og serum i det helautomatiske Panther™-system.

Plasma kan fremstilles i ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), antikoagulerende citratdextroseopløsning (ACD) og plasmaforberedelsesrør (PPT'er). Serum kan forberedes i serumrør og serumseparatorrør (SST'er). Prøverne testes ved hjælp af det fuldautomatiske Panther-system til prøvebehandling, amplifikation og kvantificering. Prøver, som indeholder HBV-genotyper A, B, C, D, E, F, G og H, er godkendt til kvantitering i assayet.

Aptima HBV Quant-assay er beregnet til brug som en hjælp ved håndteringen af patienter med kroniske HBV-infektioner, som behandles med HBV-antivirale lægemidler. Assayet kan anvendes til at måle HBV DNA-niveauer ved baseline og under behandling for at hjælpe med at vurdere viral respons på behandlingen. Resultaterne fra Aptima HBV Quant-assay skal fortolkes inden for konteksten af alle relevante kliniske resultater og laboratorieresultater.

Aptima HBV Quant-assay er ikke beregnet til brug som en screeningtest for forekomst af HBV DNA i blod eller blodprodukter eller som en diagnostisk test for at bekræfte forekomsten af HBV-infektion.

Oversigt og forklaring af testen

Hepatitis B-virus, ét af flere vira, som er kendt for at forårsage hepatitis, er blevet tillagt livslang HBV-infektion, levercirrhose, levercancer, leversvigt og potentielt dødsfald. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) angiver HBV som en af verdens mest almindelige infektionssygdomme. Prævalensen af HBV-infektion og overførselsmetoden varierer i høj grad rundt om i verden. Skønsmæssigt levede 296 millioner mennesker i 2019 med kronisk HBV-infektion på verdensplan.¹ HBV-infektion resulterer i øget risiko for leverdekompensation, cirrhose og hepatocellulært karcinom (HCC). Årligt står HBV-infektion for en dødelighed på 0,5 til 1,2 millioner dødsfald og 5-10 % af tilfælde af levertransplantation på verdensplan.^{2,3} Uden passende behandling, indgriben og overvågning efter diagnosen varierer den 5-årige kumulative incidens af cirrhose fra 8-20 %. Når først der er udviklet cirrhose, er den årlige risiko for hepatocellulært karcinom 2-5 %.⁴

HBV indeholder et cirkulært, delvist dobbeltstrenget DNA-genom på ca. 3.200 basepar, som koder for fire delvist overlappende åbne læserammer (ORF) og udtrykker polymerasen, overflade, præ-kerne/kerne og X-proteiner. Den åbne polymerase-læseramme overlapper de øvrige tre åbne læserammer (ORF'er) og koder for et vigtigt viralt replikations-protein, polymerase. Den åbne overfladiske polymerase-læseramme (ORF) udtrykker tre proteiner, som er essentielle for viral morfogenese, viral indtrængen i hepatocytter, og som udløser værtsens immunreaktion.⁵ Der er 8 HBV-genotyper (A-H), og disse findes typisk på forskellige geografiske steder.

På grund af den dynamiske karakter af kronisk hepatitis B-infektion er kontinuerlig overvågning af HBV DNA-niveauer og alaninaminotransferase-niveauer (ALT-niveauer) vigtig.⁶ For størstedelen af HBV-inficerede personer, der gennemgår antiviral behandling, er målet suppression af HBV DNA. Kvantitative nukleinsyretests med et bredt lineært område er effektive værktøjer til overvågning af HBV DNA-virusmængde under behandlingsforløbet.

Procedureprincipper

Aptima HBV Quant-assay er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikationstest, som anvender transkriptionsmedieret amplifikationsteknologi (TMA) i realtid i Panther-systemet til at kvantitere HBV DNA, genotyper A, B, C, D, E, F, G og H. Aptima HBV Quant-assay fokuserer på to stærkt bevarede regioner i polymerase overfladegener (for øget tolerance over for potentielle mutationer). Assayet er standardiseret i henhold til WHO's 3. internationale standard for hepatitis B-virus (NIBSC-kode: 10/264)

Aptima HBV Quant-assay omfatter tre primære trin, som alle finder sted i et enkelt reagensglas i Panther-systemet: target capture, targetamplifikation med transkriptionsmedieret amplifikation (TMA) og detektion af amplifikationsprodukterne (amplikon) med de fluorescensmærkede prober (torches).

Under target capture isoleres virussens DNA fra prøverne. Prøven behandles med sæbe for at opløse viruskappen, denaturere proteiner og frigøre viralt genomisk DNA. Capture oligonukleotider hybridiserer til stærkt bevarede regioner af HBV DNA, hvis til stede, i testprøven. Det hybridiserede target indfanges derefter på magnetiske mikropartikler, der adskilles fra prøven i et magnetisk felt. Vasketrinene fjerner uvedkommende komponenter fra reaktionsrøret.

Targetamplifikation sker via TMA, som er en transkriptionsbaseret nukleinsyreamplifikationsmetode, der benytter to enzymer, Moloney murint leukæmivirus (MMLV) revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Revers transkriptase bruges til at danne en DNA-kopi (indeholdende en promotersekvens for T7 RNA-polymerase) af targetsekvensen. T7 RNA-polymerase producerer flere kopier af RNA-amplikon fra DNA-kopiskabelonen. Aptima HBV Quant-assay anvender TMA-metoden til at amplificere to regioner af HBV-genomet (polymerasegen og overfladegen). Amplifikation af de regioner opnås ved brug af specifikke primere, udviklet til amplifikation af HBV-genotyper A, B, C, D, E, F, G og H. Dobbelt target-regionsmetoden med primer-design, der er målrettet mod de højest bevarede regioner, sikrer nøjagtig kvantitering af HBV DNA.

Detektion opnås ved brug af enkeltstrengede nukleinsyre-torches, der er til stede under amplifikation af target, som hybridiserer specifikt til amplikonet i realtid. Hver torch har en fluorofor og en quencher. Når torch'en ikke er hybridiseret til amplikonet, ligger quencheren tæt på fluoroforen og undertrykker fluorescensen. Når torch'en bindes til amplikonet, bevæger quencheren sig længere væk fra fluoroforen og udsender et signal ved en bestemt bølgelængde, når den aktiveres af en lyskilde. Samtidig med at flere torches hybridiserer til amplikonet, dannes der et højere fluorescenssignal. Den tid, det tager fluorescenssignalet at nå en bestemt tærskel, er proportional med den indledende HBV-koncentration. Hver reaktion har en intern kalibrator/intern kontrol (IC), der kontrollerer variationer i prøvebehandling, amplifikation og detektion. En prøves koncentration bestemmes af Panther-systemets software ved at sammenligne HBV- og IC-signalerne for hver reaktion med kalibreringsoplysningerne.

Oversigt over sikkerhed og præstation

Oversigt over sikkerhed og præstation (Summary of Safety and Performance, SSP) er tilgængelig i den europæiske database for medicinsk udstyr (Eudamed), hvor den er knyttet til udstyrsidentifikationer (Basis UDI-DI). Se Basic Unique Device Identifier (BUDI) (Basis unik udstyrsidentifikation) for at finde SSP for Aptima HBV Quant-assayet: 54200455DIAGAPTHBVA.F.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro* diagnostisk brug
- B. Til professionel brug.
- C. For at reducere risikoen for ugyldige resultater skal hele indlægssedlen og *Panther/Panther Fusion™ System Operator's Manual* (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion™ System) læses omhyggeligt igennem, før assayet anvendes.
- D. Target Enhancer-reagens (TER) er et ætsende stof. Se oplysningerne på sikkerhedsdatabladet i slutningen af dette afsnit.

Vedrørende laboratoriet

- E. **FORSIGTIG:** Kontrollerne til dette assay indeholder humant plasma. Plasmaet er ikke-reaktivt over for hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg), antistoffer mod HCV, antistoffer mod HIV-1- og HIV-2- og HIV-antigen ved testning med procedurer godkendt af USA's Food and Drug Administration. Plasmaet er endvidere ikke-reaktivt over for HBV DNA, HCV RNA og HIV-1 RNA ved testning med godkendte nukleinsyretests. Alle materialer, der stammer fra humant blod, skal anses for at være potentielt smittefarlige og håndteres i overensstemmelse med generelle forholdsregler.^{7,8,9}
- F. Kun personale med tilstrækkelig uddannelse i brugen af Aptima HBV Quant-assay og i håndtering af potentielt smittefarlige materialer må udføre denne procedure. Hvis der forekommer spild, skal området straks desinficeres ifølge gældende procedurer på stedet.
- G. Brug kun medfølgende eller specificeret laboratoriemateriale til engangsbrug.
- H. Rutinemæssige laboratorieforholdsregler skal følges. Der må ikke pipetteres med munden. Der må hverken spises, drikkes eller ryges i arbejdsområdet. Brug engangshandsker uden pudder, beskyttelsesbriller og laboratoriekittel ved håndtering af prøver og kitreagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser.
- I. Arbejdsflader, pipetter og andet udstyr skal regelmæssigt dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning.
- J. Alle materialer, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale, statslige og føderale vedtægter.^{7,8,9,10} Rengør, og desinficer alle arbejdsoverflader grundigt.
- K. Kontrollerne indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Brug ikke metalrør til overførsel af reagens. Hvis opløsninger, der indeholder natriumazidforbindelser, skal bortskaffes i en vvs-installation, skal de fortyndes og skylles med rigelige mængder rindende vand fra hanen. Disse forholdsregler anbefales for at undgå ophobning af aflejringer i metalrør, hvor der kan opstå eksplosionsfarlige forhold.
- L. God standardpraksis for molekylærlaboratorier inkluderer miljøovervågning. Til overvågning af miljøet på laboratoriet anbefales følgende:
 - 1. Benyt en podepind med vatspids og Aptima-rør til prøvealikkvot (SAT).
 - 2. Forsyn hvert SAT med en etiket.
 - 3. Fyld hvert SAT med 1 mL Aptima-prøvefortynder.
 - 4. Til indsamling af overfladeprøver fugtes en podepind let med nukleasefrit demineraliseret vand.

5. Pod den pågældende overflade med en lodret bevægelse fra top til bund. Drej podepinden ca. en halv omgang, samtidig med at stedet podes.
6. Placer straks prøven i røret, og hvirvl forsigtigt podepinden i fortynderen for at ekstrahere potentielt podede materialer. Klem podepinden op imod siden af transportrøret for at ekstrahere så meget væske som muligt. Bortskaf podepinden, og sæt hætte på røret.
7. Gentag disse trin for de resterende prøver fra podning.
8. Testpodningen med et molekylært assay.

Vedrørende prøve

- M. Prøver kan være infektiøse. Overhold de generelle forholdsregler^{7,8,9} ved udførelse af assayet. Korrekte håndterings- og bortskaffelsesmetoder bør fastlægges i overensstemmelse med lokale bestemmelser.¹⁰ Kun personale med tilstrækkelig uddannelse i brugen af Aptima HBV Quant-assay og i håndtering af potentielt smittefarlige materialer må udføre denne procedure.
- N. Under forsendelse af prøver skal korrekte opbevaringsforhold bevares for at sikre prøvens integritet. Prøvestabilitet under forsendelsesforhold, der er anderledes end de anbefalede forhold, er ikke blevet vurderet.
- O. Undgå krydskontaminering under prøvehåndteringstrinnene. Udvis især forsigtighed for at undgå kontaminering fra spredning af aerosoler ved løsning eller fjernelse af hætter fra prøver. Prøver kan indeholde meget høje niveauer af organismer. Pas på, at prøvebeholdere ikke rører hinanden, og bortskaf brugte materialer uden at føre dem hen over åbne beholdere. Skift handsker, hvis de kommer i kontakt med prøvemateriale.

Vedrørende assay

- P. Brug ikke reagenskittet, kalibratoren eller kontrollerne efter udløbsdatoen.
- Q. Assayreagenser fra kit med forskellige hovedlotnumre må ikke udskiftes, blandes eller kombineres. Assayvæsker kan være fra forskellige lotnumre. Kontroller og kalibratoren kan være fra forskellige lotnumre.
- R. Undgå mikrobiel og nukleasekontaminering af reagenser.
- S. Sæt hætte på, og opbevar alle assayreagenser ved de specificerede temperaturer. Assayets præstation kan påvirkes, hvis der anvendes forkert opbevarede assayreagenser. Se *Krav til opbevaring og håndtering af reagenser* og *Testprocedure til Panther-system* for flere oplysninger.
- T. Kombiner ikke assayreagenser eller -væsker uden specifikke anvisninger. Tilføj ikke yderligere reagens eller væske. Panther-systemet verificerer reagensniveauerne.
- U. Undgå kontakt af TER med huden, øjnene og slimhinderne. Vask med vand, hvis kontakt med dette reagens forekommer. Fortynd med vand, og følg gældende procedurer på stedet, hvis der forekommer spild af dette reagens.
- V. Nogle reagenser i dette kit er mærket med fareoplysninger.

Bemærk: Farekommunikation afspejler EU-sikkerhedsdatabladenes (SDS) klassificeringer. For fareoplysninger, der er specifikke for en given region, henvises der til de regionsspecifikke sikkerhedsdatablade i Safety Data Sheet Library (arkivet med sikkerhedsdataark) på www.hologicsds.com. For mere information om symbolerne henvises til symbolforklaringen på <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Fareerklæring (Nordamerika)	
	HBV VL-kitkontroller <i>Humant serum/humant plasma 95-100 %</i> <i>Natriumazid <1 %</i> — —
	Target Enhancer Reagent <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 5-10 %</i> — — FARE H302 – Farlig ved indtagelse H314 – Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader P264 – Vask ansigt, hænderne og andre blottede hudområder grundigt efter brug. P270 – Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen af dette produkt P330 – Skyl munden P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg. P260 – Indånd ikke støv eller tåge P280 – Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse P301 + P330 + P331 – I TILFÆLDE AF INDTAGELSE, skyl munden. Fremkald IKKE opkastning P303 + P361 + P353 – VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Tilmudset tøj tages straks af. Skyl [eller brus] huden med vand. P304 + P340 – VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft, og sørg for, at vejtrækningen lettes. P305 + P351 + P338 – VED KONTAKT MED ØJNE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres uden besvær. Fortsæt skylning P321 – Særlig behandling (se supplerende førstehjælpsinstruktioner i SDS) P363 – Tilmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen P405 – Opbevares under lås P301 + P317 – I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Søg lægehjælp. P316 – Søg omgående lægehjælp.
Fareerklæring (EU)	
— —	Amplifikationsreagens <i>Magnesium Chloride 60-65 %</i> H412 - Skadelig for vandlevende organismer med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.
	Enzymreagens <i>HEPES 1-5 %</i> <i>Triton X-100 1-5 %</i> — — H412 - Skadelig for vandlevende organismer med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.

—	Enzymrekonstitueringsopløsning <i>Glycerol 20-25 %</i> <i>Triton X-100 5-10 %</i> <i>HEPES 1-5 %</i> — H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.
—	Promotorreagens <i>Magnesium Chloride 60-65 %</i> — H412 – Skadelig for vandlevende organismer med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.
—	Target Capture Reagent <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 for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.
—	HBV VL-kitkalibratorer <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 for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 – Undgå udledning til miljøet. P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
  	HBV VL-kitkontroller <i>Humant serum/humant plasma 95-100 %</i> <i>Natriumazid <1 %</i> — FARE H300 – Livsfarlig ved indtagelse. H410 – Meget giftig med langvarige virkninger for vandlevende organismer. P264 – Vask ansigtet, hænderne og andre blottede hudområder grundigt efter brug. P273 – Undgå udledning til miljøet. P301 + P310 – I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge. P321 – Særlig behandling (se supplerende anvisninger vedrørende førstehjælp på denne etiket). P330 – Skyl munden. P391 – Udslip opsamles.

Target Enhancer Reagent

Lithium Hydroxide, Monohydrate 5-10 %

FARE



H302 – Farlig ved indtagelse.

H314 – Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader.

P264 – Vask ansigt, hænderne og andre blottede hudområder grundigt efter brug.

P270 – Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen af dette produkt.

P330 – Skyl munden.

P501 – Indholdet/beholderen bortskaffes på et godkendt affaldsanlæg.

P260 – Indånd ikke pulver/røg/gas/tåge/damp/spray.

P280 – Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse

P301 + P330 + P331 – I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Skyl munden. Fremkald IKKE opkastning.

P303 + P361 + P353 – VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Tilsmudset tøj tages straks af. Skyl [eller brus] huden med vand.

P304 + P340 – VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft, og sørg for, at vejtrækningen lettes.

P305 + P351 + P338 – VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter.

Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.

P310 – Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge.

P321 – Særlig behandling (se supplerende førstehjælpsinstruktioner på denne etiket).

P363 – Tilsmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen.

P405 – Opbevares under lås.

Krav til opbevaring og håndtering af reagenser

- A. Følgende tabel viser opbevaringsbetingelser og stabilitet for reagenser, kontroller og kalibrator.

Reagens	Opbevaring i uåbnet stand	Åbent kit (rekonstitueret)	
		Opbevaring	Stabilitet
qHBV-amplifikationsreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-amplifikationsrekonstitutionsopløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ^a
qHBV-enzymreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-enzymrekonstitutionsopløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ^a
qHBV-promoterreagens	2 °C til 8 °C		
qHBV-promoterrekonstitutionsopløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ^a
qHBV Target Capture-reagens	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ^a
qHBV PCAL (positiv kalibrator)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hætteglas til engangsbrug Bruges inden 24 timer
qHBV NC CONTROL – (negativ kontrol)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hætteglas til engangsbrug Bruges inden 24 timer
qHBV LPC CONTROL + (lav positiv kontrol)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hætteglas til engangsbrug Bruges inden 24 timer
qHBV HPC CONTROL + (høj positiv kontrol)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hætteglas til engangsbrug Bruges inden 24 timer
qHBV Target Enhancer-reagens	15 °C til 30 °C	15 °C til 30 °C	30 dage ^a

^a Når reagenserne fjernes fra Panther-systemet, skal de straks returneres til deres korrekte opbevaringstemperaturer.

- B. Bortskaf alle ubrugte rekonstituerede reagenser, target capture reagens (TCR) og target enhancer-reagens (TER) efter 30 dage eller efter hovedlottets udløbsdato, alt efter hvilket der kommer først.
- C. Reagenser opbevaret i Panther-systemet er stabile i 72 timer i systemet. Reagenser kan sættes i Panther-systemet op til 8 gange. Panther-systemet registrerer hver gang, der isættes reagenser.
- D. Efter kalibratoren er optøet, skal opløsningen være klar, dvs. den må ikke være uklar eller have udfældninger. Sørg for, at udfældninger er opløst. Brug ikke kalibratoren, hvis den danner gel, udfældning, eller der er uklarhed.
- E. Promoterreagens og rekonstitueret promoterreagens er lysfølsomme. Beskyt disse reagenser mod lys under opbevaring og klargøring til brug.
- F. qHBV Target Enhancer-reagenset skal være mellem 15 °C til 30 °C før brug.

Udtagning og opbevaring af prøve

Bemærk: Håndter alle prøver, som om de indeholder potentielt smitsomme stoffer. Overhold de generelle forholdsregler.

Bemærk: Udvis forsigtighed for at undgå krydskontaminering under prøvehåndtering. Bortskaf f.eks. brugte materialer uden at føre dem hen over åbne rør.

Bemærk: Der må kun bruges sekundærplastrør til opbevaring.

Fuldblodsprøver, der er udtaget i følgende typer glas- eller plastrør, må anvendes:

- Reagensglas, som indeholder ethylenediaminetetraacetisk syre (EDTA) eller antikoagulans med syre-citrat-dextrose (ACD)
- Plasma-forberedelsesglas
- Serumrør
- Serumseparatorrør

Ved serum skal der være dannet koagel, inden behandlingen fortsættes.

A. Prøveudtagning

Fuldblod kan opbevares ved 2 °C til 30 °C i op til 24 timer, og plasmaet skal adskilles via centrifugering i et primært reagensglas inden behandling. Adskil plasma eller serum fra de røde blodlegemer ifølge anvisningerne fra producenten af det anvendte reagensglas. Plasma eller serum kan testes i Panther-systemet i et primærrør eller overføres til et sekundærrør, f.eks. et Aptima®-rør til prøvealiquot (SAT). Den minimale mængde af serum eller plasma for primære prøvetagningsrør er 1200 µL, og for sekundære prøvetagningsrør er den minimale mængde 700 µL for at kunne opnå reaktionsmængden på 500 µL. Nedenstående tabel angiver kravene til dødvolumen for hver type primær- og sekundærrør.

Reagensglas (størrelse og type)	Dødvolumen i Panther
Aptima-rør til prøvealiquot (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

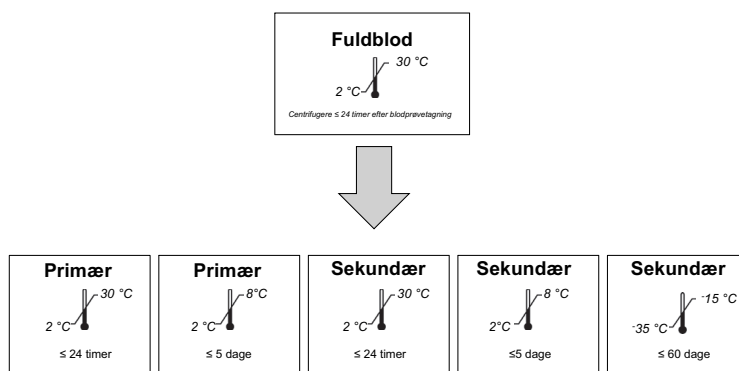
Hvis det ikke skal testes med det samme, kan plasma og serum opbevares i overensstemmelse med nedenstående specifikationer. Hvis plasma eller serum overføres til SAT eller et sekundærrør, kan det nedfryses til -20 °C. Overstig ikke 3 nedfrysings-/optøningscyklusser. Nedfrys ikke prøver i EDTA, ACD eller primære prøvetagningsrør til serum.

B. Betingelser for opbevaring af prøver

1. Plasmaprøver i EDTA og ACD

Fuldblod kan opbevares ved 2 °C til 30 °C og skal centrifugeres inden for 24 timer fra prøveudtagningen. Plasma kan derefter opbevares under én af de følgende betingelser:

- I primærprøvetagningsrør eller sekundærrør ved 2 °C til 30 °C i op til 24 timer
- I primærprøvetagningsrør eller sekundærrør ved 2 °C til 8 °C i op til 5 dage eller
- I sekundærrør ved -20 °C i op til 60 dage.

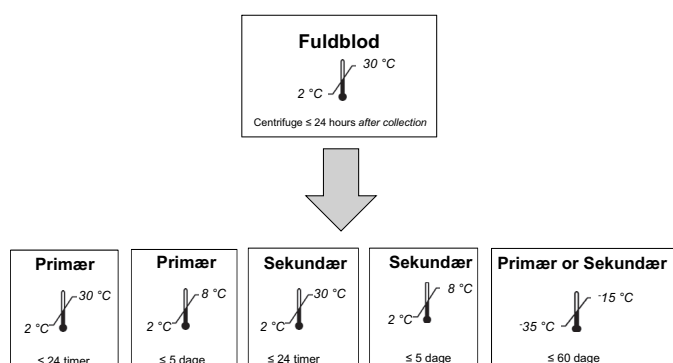


Figur 1. Betingelser for opbevaring af EDTA-/ACD-rør

2. PPT-prøver

Fuldblod kan opbevares ved 2 °C til 30 °C og skal centrifugeres inden for 24 timer fra prøveudtagningen. Plasma kan derefter opbevares under én af de følgende betingelser:

- I PPT eller sekundærrør ved 2 °C til 30 °C i op til 24 timer
- I PPT eller sekundærrør ved 2 °C til 8 °C i op til 5 dage eller
- I PPT eller sekundærrør ved -20 °C i op til 60 dage.

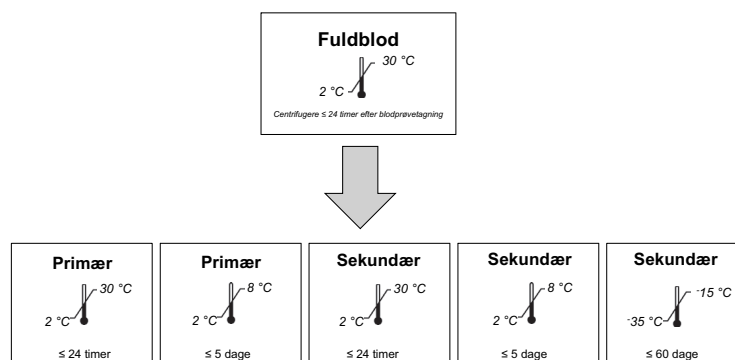


Figur 2. Betingelser for opbevaring af PPT'er

3. Prøver i serumrør

Fuldblod kan opbevares ved 2 °C til 30 °C og skal centrifugeres inden for 24 timer fra prøveudtagningen. Serum kan derefter opbevares under én af de følgende betingelser:

- I serumrøret eller sekundærrør ved 2 °C til 30 °C i op til 24 timer
- I serumrøret eller sekundærrør ved 2 °C til 8 °C i op til 5 dage eller
- I sekundærrør ved -20 °C i op til 60 dage.

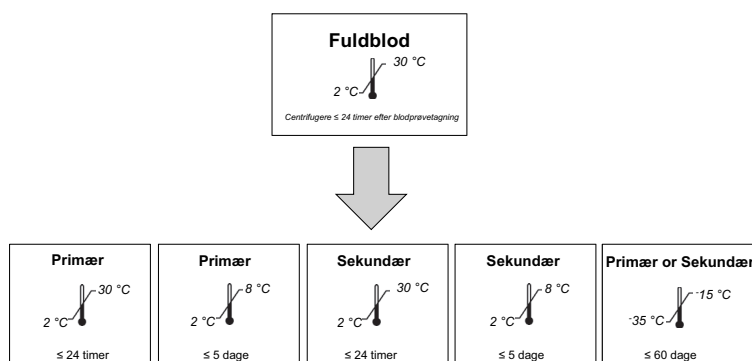


Figur 3. Betingelser for opbevaring af serumrør

4. SST-prøver

Fuldblod kan opbevares ved 2 °C til 30 °C og skal centrifugeres inden for 24 timer fra prøveudtagningen. Serum kan derefter opbevares under én af de følgende betingelser:

- I SST eller sekundærrør ved 2 °C til 30 °C i op til 24 timer
- I SST eller sekundærrør ved 2 °C til 8 °C i op til 5 dage eller
- I SST eller sekundærrør ved -20 °C i op til 60 dage.



Figur 4. Betingelser for opbevaring af SST'er

C. Langtidsopbevaring i frossen tilstand

Plasma- eller serumprøver kan opbevares ved -70 °C i op til 60 dage i SAT'er.

D. Fortynding af plasma- og serumprøver

Plasma- og serumprøver kan fortyndes i SAT eller et sekundærrør med henblik på testning i Panther-systemet. Se *Testprocedure til Panther-system*, trin E.5 herunder for flere oplysninger.

Bemærk: Hvis en prøve fortyndes, skal den testes straks efter fortyndingen. En fortyndet prøve må ikke nedfryses.

Prøver i Panther-system

Prøver kan efterlades i Panther-systemet uden hætte i op til 8 timer. Prøver kan fjernes fra Panther-systemet og testes, så længe den samlede tid i systemet ikke overstiger 8 timer, før Panther-systemet pipetterer prøven.

Prøvetransport

Overhold betingelserne for opbevaring af prøver, som beskrevet i *Udtagning og opbevaring af prøve*.

Bemærk: *Prøver skal forsendes i henhold til gældende nationale, internationale og regionale transportregler.*

Panther-system

Reagenserne til Aptima HBV Quant-assay er angivet herunder for Panther-systemet. Reagensidentifikationssymbolet er ligeledes angivet ved siden af reagensbetegnelsen.

Vedlagte reagenser og materialer

Aptima HBV Quant-assaykit, 100 tests (kat. Nr. PRD-03424)

(1 assayæske, 1 kalibratorkit og 1 kontrolkit og 1 æske med Target Enhancer-reagens)

Der kan bestilles ekstra kalibratorer og kontroller separat. Se de enkelte katalognumre nedenfor.

Aptima HBV Quant-assayæske

(opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde
A	qHBV-amplifikationsreagens <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer tørret i bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
E	qHBV-enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørret i HEPES-bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
PRO	qHBV-promoterreagens <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer tørret i bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
AR	qHBV-amplifikationsrekonstitutionsopløsning <i>Vandig opløsning indeholdende glycerol og konserveringsmidler.</i>	1 x 7,2 mL
ER	qHBV-enzymrekonstitutionsopløsning <i>HEPES-bufferopløsning der indeholder et overfladeaktivt stof og glycerol.</i>	1 x 5,8 mL
PROR	qHBV-promoterrekonstitutionsopløsning <i>Vandig opløsning indeholdende glycerol og konserveringsmidler.</i>	1 x 4,5 mL
TCR	qHBV Target Capture-reagens <i>Nukleinsyrer i en buffersaltopløsning indeholdende fastfase, ikke-infektøse nukleinsyrer og intern kalibrator.</i>	1 x 72,0 mL
	Rekonstitueringsmanchetter	3
	Stregkodeliste for hovedparti	1 liste

Aptima HBV Quant-kalibratorkit (kat. Nr. PRD-03425)

(opbevares ved -15 °C til -35 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde
PCAL	qHBV positiv kalibrator <i>Plasmid DNA i bufferopløsning</i>	5 x 2,5 mL
	Kalibratorens stregkode	—

Aptima HBV Quant-kontrolkit (kat. Nr. PRD-03426)
(opbevares ved -15 °C til -35 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde
NC	qHBV-negativ kontrol <i>HBV-negativt defibrineret humant plasma indeholdende gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
LPC	qHBV lav positiv kontrol <i>Inaktiveret HBV-positivt plasma i defibrineret humant plasma indeholdende gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
HPC	qHBV høj positiv kontrol <i>Inaktiveret HBV-positivt plasma i defibrineret humant plasma indeholdende gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 0,8 mL
	Kontrollens stregkode	—

Æske med Aptima HBV Quant Target Enhancer-reagens
(opbevares ved 15 °C til 30 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Mængde
TER	qHBV Target Enhancer-reagens <i>En koncentreret opløsning af lithiumhydroxid</i>	1 x 46,0 mL

Nødvendige materialer der skal anskaffes separat

Bemærk: For materialer, der fås fra Hologic, er katalognummeret anført, medmindre andet er angivet.

Materiale	Kat. Nr.
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HBV Quant-kalibratorsæt	PRD-03425
Aptima® HBV Quant-kontrolsæt	PRD-03426
Panther-kørselskit til realtidsassays (kun til realtidsassays)	PRD-03455 (5000 tests)
Aptima® Assay Fluids Kit (Aptima-assayvæskekit), også kendt som Universal Fluids Kit (Universalvæskekit) <i>indeholder Aptima® Wash Solution, Aptima® Buffer for Deactivation Fluid og Aptima® Oil Reagent</i>	303014 (1.000 tests)
Multireagensglasenheder (MTU'er)	104772-02
Panther™ Waste Bag Kit	902731
Panther™ Waste Bin Cover	504405

Materiale	Kat. Nr.
Eller Panther™ System Run Kit <i>(ved kørsel af ikke-realtids TMA-assays parallelt med realtids TMA-assays)</i> <i>indeholder MTU'er, affaldsposer, skraldespandsafdækninger, automatisk detektion og assayvæsker</i>	303096 (5000 tests)
Spidser, 1000 µl ledende, væskeregistrerende <i>Ikke alle produkter er tilgængelige i alle regioner. Kontakt din repræsentant for regionsspecifik information.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Blegemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypochloritopløsning	—
Engangshandsker uden pudder	—
Uigennemtrængelige udskiftningshætter	103036A
Udskiftningshætter til reagens <i>Flasker til rekonstituering af amplifikations-, enzym- og promoterreagens</i> <i>TCR-flaske</i> <i>TER-flaske</i>	CL0041 (100 hætter) CL0040 (100 hætter) 501604 (100 hætter)
Beskyttelsespapir til laboratoriebord med plastikbagside	—
Fnugfri servietter	—
Pipette	—
Spidser	—
Der kan anvendes følgende primærprøvetagningsrør:	
13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Centrifuge	—
Vortexmixer	—

Valgfri materialer

Materiale	Kat. Nr.
Valgmuligheder for sekundærrør:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima®-prøvealikvotrør (SAT) (100 stk)	FAB-18184
Hætte til transportrør (pakke med 100 stk.) <i>hætte til SAT</i>	504415
Aptima®-prøvefortynder	PRD-03003
Aptima®-prøvefortyndingssæt <i>indeholder prøvefortynding, 100 SAT'er og 100 hætter</i>	PRD-03478
Overførselspipetter	—
Podepinde med vatspids	—
Reagensglasryster	PRD-03488

Testprocedure til Panther-system

Bemærk: Se Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion System) for yderligere oplysninger om proceduren.

A. Klargøring af arbejdsområde

1. Rengør de arbejdsoverflader, hvor reagenser skal klargøres. Tør arbejdsoverfladerne af med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning. Lad natriumhypochloritopløsningen blive på overfladerne i mindst 1 minut, og skyl dernæst efter med demineraliseret (DI) vand. Natriumhypochloritopløsningen må ikke tørre. Dæk bordoverfladen med rene, absorberende afdækningsstykker med plastbagbeklædning til laboratorieborde.
2. Rengør en separat arbejdsflade, hvor prøverne skal klargøres. Følg proceduren, beskrevet herover (trin A.1).
3. Rengør eventuelle pipetter. Følg rengøringsproceduren, beskrevet herover (trin A.1).

B. Klargøring af kalibrator og kontroller

Lad kalibratoren og kontrollerne nå 15 °C til 30 °C før følgende behandling:

1. Fjern kalibrator og kontroller fra opbevaring (-15 °C til -35 °C), og placér dem i temperaturer fra 15 °C til 30 °C. Vend forsigtigt op og ned på hvert reagensglas under optøningsprocessen, så de blandes grundigt. Sørg for, at rørenes indhold er tørt helt op inden brug.

Valgmulighed. Kalibrator og kontrolrør kan lægges i et vendeapparat, så de blandes grundigt. Sørg for, at rørenes indhold er tørt helt op inden brug.

Bemærk: Sørg for, at der ikke dannes for kraftigt skum, når kalibratoren og kontrollerne vendes op og ned. Skum påvirker niveaumålingen i Panther-systemet.

2. Når rørets indhold er tørt op, skal røret tørres af udvendigt med en ren og tør engangsserviet.
3. Åbn ikke rørene endnu for at undgå kontaminering.

C. Reagensrekonstituering/klargøring af et nyt kit

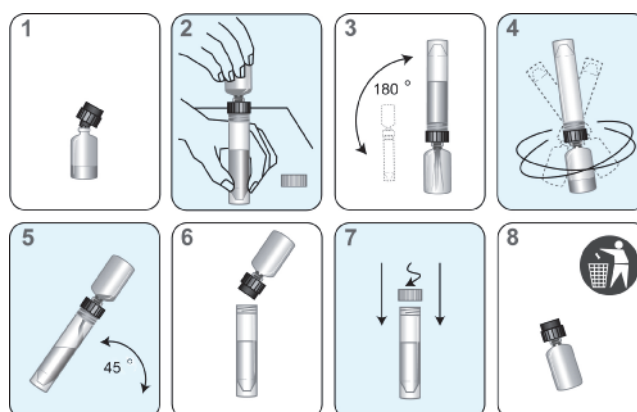
Bemærk: Rekonstituering af reagenser bør udføres, inden der påbegyndes arbejde i Panther-systemet.

1. Udfør følgende til klargøring af TCR:
 - a. Fjern TCR fra opbevaring (2 °C til 8 °C). Kontrollér lotnummeret på TCR-flasken for at sikre, at det stemmer overens med lotnummeret på stregkodelisten for hovedlot.
 - b. Ryst straks TCR-flasken kraftigt 10 gange. Lad TCR-flasken blive ved 15 °C til 30 °C for at lade den varme op i mindst 45 minutter. Inden for dette tidsrum skal TCR-flasken vendes op og ned mindst hver 10. minutter.

Valgmulighed. TCR-flasken kan klargøres på en reagensglasryster på følgende måde: Fjern TCR fra opbevaring (2 °C til 8 °C), og ryst straks kraftigt 10 gange. Placer TCR-flasken på en reagensglasryster, og lad TCR-flasken blive ved 15 °C til 30 °C for at varme den op i mindst 45 minutter.
 - c. Sørg for, at alle udfældninger opløses, og at de magnetiske partikler suspenderes før brug.
2. For at rekonstituere amplifikations-, enzym- og promoterreagens gøres følgende:
 - a. Fjern de frysetørrede reagenser og tilhørende rekonstitueringsopløsninger fra opbevaring (2 °C til 8 °C). Anbring hver enkelt rekonstitutionsopløsning parvist med det tilhørende frysetørrede reagens.

- b. Kontrollér, at rekonstitueringsopløsningen og det frysetørrede reagens har matchende etiketfarver. Kontrollér lotnumrene på stregkodelisten for hovedlot for at sikre, at de korrekte reagenser er grupperet i par.
- Åbn hætteglasset med frysetørret reagens ved at fjerne metalforseglingen og gummiproppen.
 - Indsæt rekonstitueringsmanchettens (sort) ende med fordybning med et fast tryk på hætteglasset (Figur 5, trin 1).
 - Åbn den tilhørende flaske med rekonstitutionsopløsning, og læg låget på et rent, afdækket arbejdsbord.
 - Placer flasken med rekonstitutionsopløsning på en stabil flade (dvs. et arbejdsbord). Vend derpå hætteglasset med frysetørret reagens over flasken med rekonstitutionsopløsning, og sæt manchetten fast på flasken med rekonstitutionsopløsning (Figur 5, trin 2).
 - Vend langsomt de samlede flasker (hætteglas sat på flasken med opløsning), så opløsningen kan løbe ned i hætteglasset (Figur 5, trin 3).
 - Tag fat i de samlede flasker, og hvirvl dem rundt i mindst 10 sekunder (Figur 5, trin 4).
 - Vent mindst 30 minutter på, at det frysetørrede reagens blandes med opløsningen.
 - Efter det frysetørrede reagens er blevet blandet med opløsningen, hvirvles de samlede flasker i mindst 10 sekunder, og derpå rystes opløsningen let frem og tilbage i hætteglasset, så indholdet blandes grundigt.
- c. Vend langsomt de samlede flasker igen, så hele opløsningen kan løbe tilbage i flasken med rekonstitutionsopløsning (Figur 5, trin 5).
- d. Fjern forsigtigt rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (Figur 5, trin 6).
- e. Sæt låget på flasken igen. Registrer operatørinitialer og rekonstitueringsdato på etiketten (Figur 5, trin 7).
- f. Bortskaf rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (figur 5, trin 8).

Advarsel: Undgå, at der dannes kraftigt skum, når reagenserne rekonstitueres. Skum påvirker niveaumålingen i Panther-systemet.



Figur 5. Reagensets rekonstitueringsproces

3. Fjern qHBV Target Enhancer-reagenset fra opbevaring (15 °C til 30 °C). Registrér operatørinitialer og åbningsdato på etiketten. Kontrollér lotnummeret på TER-flasken for at sikre, at det stemmer overens med lotnummeret på stregkodelisten for hovedlot.

D. Klargøring af reagens for tidligere klargjorte reagenser

1. Fjern de tidligere klargjorte reagenser fra opbevaring (2 °C til 8 °C). Tidligere klargjort amplifikation, enzym og promoterreagenser og TCR skal nå 15 °C til 30 °C før start af assayet.
2. Fjern TER fra opbevaring (15 °C til 30 °C).
3. For tidligere klargjort TCR udføres trin C.1 ovenfor før isætning i systemet.
4. Hvirvl, og vend amplifikations-, enzym- og promoterreagens op og ned for at blande det grundigt før isætning i systemet. Undgå, at der dannes kraftigt skum, når reagenserne vendes op og ned.

Valgfrit: Tidligere klargjorte reagenser kan klargøres på et vippeapparat ved at følge disse anvisninger: Fjern reagenserne fra opbevaring (2 °C til 8 °C). Anbring reagenserne på et vippeapparat, og lad dem ligge til opvarmning ved 15 °C til 30 °C i mindst 30 minutter.

5. Der må ikke tilføjes reagens til reagensflaskerne. Panther-systemet registrerer og afviser flasker, der har fået tilføjet reagens.

E. Prøvehåndtering

1. Kontrollér, at de behandlede prøver i primærrør eller ufortyndede plasmaprøver i sekundærrør er opbevaret korrekt i henhold til *Prøveudtagning*.
2. Sørg for, at frosne prøver er tøet helt op. Bland de optøede prøver med vortexblanding grundigt i 3 til 5 sekunder.
3. Lad prøverne nå 15 °C til 30 °C før behandlingen. Se *Prøver i Panther-system* for yderligere onboard-oplysninger.
4. Kontrollér, at hvert primærprøvetagningsrør indeholder op til 1200 µL prøve, eller at hvert SAT indeholder mindst 700 µL prøve. Se tabellen i *Prøveudtagning* vedrørende kravene til dødvolumen for hver type primær- og sekundærrør. Hvis fortynding af prøven er nødvendigt, se trin E.5 herunder for yderligere oplysninger.
5. Fortynd en plasma- eller serumprøve i forholdet 1:3 i et SAT eller i forholdet 1:100 i et sekundærrør.

En prøve kan fortyndes i et sekundærrør med henblik på testning i Panther-systemet.

Bemærk: Hvis en prøve fortyndes, skal den testes straks efter fortyndingen.

a. Fortynding af prøver med lavt volumen

Mængden af prøver kan øges til den påkrævede minimumsmængde (700 µL) ved brug af Aptima-prøvefortynder. Prøver med mindst 240 µL kan fortyndes med to dele prøvefortynder (1:3) på følgende måde:

- i. Placer 240 µL prøve i et SAT.
- ii. Tilsæt 480 µL Aptima-prøvefortynder.
- iii. Sæt hætte på reagensglasset.
- iv. Vend reagensglasset forsigtigt op og ned 5 gange for at blande.

Prøver, der er fortyndet 1:3, kan testes ved brug af 1:3 valgmuligheden i Panther-systemet (se *Brugervejledning til Panther/Panther Fusion System* for flere oplysninger). Softwaren rapporterer automatisk de ufortyndede resultater med denne fortyndingsfaktor. Disse prøver markeres som værende fortyndede prøver.

b. Fortynding af prøver med høj titer

Hvis en prøves resultat ligger over den øvre kvantiteringsgrænse (ULoQ), kan den fortyndes med 99 dele Aptima-prøvefortynder (1:100) på følgende måde:

- i. Placer 30 µL prøve i et SAT eller et sekundærrør.
- ii. Tilsæt 2970 µL Aptima-prøvefortynder.
- iii. Sæt hætte på reagensglasset.
- iv. Vend reagensglasset forsigtigt op og ned 5 gange for at blande.

Prøver, der er fortyndet 1:100, kan testes ved brug af 1:100 valgmuligheden i Panther-systemet (se *Brugervejledning til Panther/Panther Fusion System* for flere oplysninger). Softwaren rapporterer automatisk de ufortyndede resultater med denne fortyndingsfaktor. Disse prøver markeres som værende fortyndede prøver.

Bemærk: For fortyndede prøver med ufortyndede koncentrationer større end ULoQ rapporteres resultaterne ved hjælp af et videnskabeligt notat.

6. Umiddelbart inden isætning af prøverne i et prøvestativ centrifugeres hver prøve ved 1000 til 3000 g i 10 minutter. Fjern ikke hæfterne. Bobler i røret kan påvirke måling af væskenniveau i Panther-systemet. Se *Klargøring af systemet*, trin F.2 herunder for oplysninger om isætning af prøver i stativet og fjernelse af hætter.

F. Klargøring af systemet

1. Sæt systemet op ifølge anvisningerne i *brugervejledning til Panther/Panther Fusion System* og *Bemærkninger til fremgangsmåden*. Sørg for, at der anvendes reagensstativer og TCR-adaptorer af passende størrelse.
2. Isæt prøverne i prøvestativet. Udfør de følgende trin for hvert prøvereagensglas (prøve og, hvor nødvendigt, kalibrator og kontroller):
 - a. Løsn én hætte til prøvereagensglas, men fjern den ikke helt endnu.

Bemærk: Vær især forsigtig med at undgå kontaminering fra spredning af aerosoler. Løsn forsigtigt hæfterne på prøverne.

- b. Isæt prøvereagensglasset i prøvestativet.
- c. Gentag trin 2.a og 2.b for hver resterende prøve.
- d. Når prøverne er sat i prøvestativet, fjernes og bortskaffes hver prøvereagensglashætte i ét prøvestativ. For at undgå kontaminering må en hætte ikke føres hen over andre prøvestativer eller prøvereagensglas.
- e. Brug om nødvendigt en ny engangsoverførselspipette til at prikke hul på eventuelle bobler eller skum.
- f. Når den sidste hætte er fjernet, skal prøvestativet isættes i prøvebåsen.

Bemærk: Hvis der køres andre assayer og prøvetyper på samme tid, skal prøveholderen (retainer) sikres, før prøvestativet sættes i prøvebåsen.

- g. Gentag trin 2.a og 2.f for det næste prøvestativ.

Bemærkninger til fremgangsmåden

A. Kalibrator og kontroller

1. Rørene til qHBV positiv kalibrator, qHBV lav positiv kontrol, qHBV høj positiv kontrol og qHBV negativ kontrol kan sættes i en vilkårlig position i prøvestativet og i et vilkårligt prøvebåsspor i Panther-systemet. Pipettering af prøver begynder, når ét af de to følgende forhold er blevet opfyldt:
 - a. Kalibratoren og kontrollerne er under behandling af systemet.
 - b. Gyldige resultater for kalibratoren og kontrollerne er blevet registreret på systemet.

2. Når kalibrator- og kontrolrørene er blevet pipetteret og behandles til Aptima HBV Quant-assayreagenskittet, kan prøver testes med det tilhørende, rekonstituerede kit i op til 24 timer, **medmindre:**
 - a. Kalibrator- eller kontrolresultaterne er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede assay-reagenskit fjernes fra systemet.
 - c. Det tilknyttede assay-reagenskit har overskredet stabilitetsgrænserne.
 3. Kalibratoren og hvert kontrolrør kan testes én gang. Forsøg på at bruge reagensglasset mere end én gang kan føre til fejl i behandlingen.
- B. Handskepudder
- Som i alle reagenssystemer kan for meget pudder på visse handsker forårsage kontaminering af åbnede reagensglas. Det anbefales at bruge handsker uden pudder.

Kvalitetskontrol

En kørsel eller et prøveresultat kan blive ugyldiggjort af en operatør, hvis der observeres tekniske problemer, problemer hos operatøren eller med instrumentet under udførelsen af assayet, og de er dokumenteret. Hvis det er tilfældet, skal prøverne gentestes.

Kalibrering af assayet

For at opnå gyldige resultater skal en assaykalibrering være afsluttet. En enkelt, positiv kalibrator køres i triplikat, hver gang et reagenskit sættes i Panther-systemet. Når kalibreringen er fastsat, gælder den op til 24 timer. Software i Panther-systemet underretter operatøren, når en kalibrering er nødvendig. Operatøren scanner en kalibreringskoefficient fundet på stregkodelisten for hovedlot, der følger med hvert reagenskit.

Under behandlingen verificeres kriterierne for godkendelse af kalibratoren automatisk af softwaren i Panther-systemet. Hvis færre end to kalibratorreplikater er gyldige, ugyldiggør softwaren automatisk kørslen. Prøver i en ugyldiggjort kørsel skal testes igen med en netop klargjort kalibrator og netop klargjorte kontroller.

Negative og positive kontroller

For at opnå gyldige resultater skal et sæt af assaykontroller testes. Ét replikat af den negative kontrol, af den lave positive kontrol og af den høje positive kontrol skal testes hver gang et reagenskit sættes i Panther-systemet. Når kontrollerne er gyldige, gælder de op til 24 timer. Software i Panther-systemet underretter operatøren, når der kræves kontroller.

Under behandlingen verificeres kriterierne for godkendelse af kontrollerne automatisk af softwaren i Panther-systemet. For at opnå gyldige resultater skal den negative kontrol udvise resultatet "Not Detected" (Ikke detekteret), og de positive kontroller skal udvise resultater, der ligger inden for de foruddefinerede parametre (LPC Nominelt target: 2,7 log₁₀ IU/mL, HPC nominelt mål: 4,6 log₁₀ IU/mL). Hvis en af kontrollerne udviser et ugyldigt resultat, ugyldiggør softwaren automatisk kørslen. Prøver i en ugyldiggjort kørsel skal testes igen med en netop klargjort kalibrator og netop klargjorte kontroller.

Intern kalibrator/intern kontrol

Hver prøve indeholder en intern kalibrator/intern kontrol (IC). Under behandlingen verificeres IC-godkendelseskriterierne automatisk af Panther-systemsoftwaren. Hvis et IC-resultat er ugyldigt, bliver prøveresultatet ugyldiggjort. Hver prøve med et ugyldigt IC-resultat skal testes igen for at opnå et gyldigt resultat.

Panther-systemsoftwaren er udviklet til at verificere processerne nøjagtigt, når procedurerne udføres efter anvisningerne på denne indlægsseddel og i *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion System).

Tolkning af resultater

Panther-systemet bestemmer automatisk koncentrationen af HBV DNA for prøver og kontroller ved at sammenligne resultaterne med en kalibreringskurve. HBV DNA-koncentrationer rapporteres i IU/mL og $\log_{10}$ IU/mL. Tolkningen af resultater er vist i Tabel 1. Hvis fortyndingsmuligheden bruges, beregner Panther-systemet automatisk HBV DNA-koncentrationen ved at gange den fortyndede koncentration med fortyndingsfaktoren, og de fortyndede prøver markeres som værende fortyndet.

Bemærk: For fortyndede prøver kan resultater, vist som "Not detected" (Ikke detekteret) eller "<10 detected" (<10 detekteret) blive genereret ved fortynding af en prøve med en koncentration over, men tæt på LoD (detektionsgrænse) eller LLoQ (nede kvantiteringsgrænse). Det anbefales at indsamle og teste en anden ufortyndet prøve, hvis et kvantitativt resultat ikke kan opnås.

Tabel 1: Tolkning af resultat

Rapporteret Aptima HBV Quant-assayresultat		Fortolkning
IU/mL	$\log_{10}$ IU/mL ^a	
Ikke detekteret	Ikke detekteret	HBV DNA ikke detekteret.
<10 detekteret	<1,00	HBV DNA detekteres, men på et niveau under LLoQ.
10 til 1.000.000.000	1,00 til 9,00	HBV DNA-koncentrationen ligger inden for det lineære område på 10 til 1.000.000.000 IU/mL.
> 1.000.000.000	> 9,00	HBV DNA-koncentration er over ULoQ.
Ugyldig ^b	Ugyldig ^b	Fejl angivet i genereringen af resultatet. Prøven skal testes igen.

^a Værdien er afkortet til to decimaler.

^b Ugyldige resultater vises med blå skrift.

For fortyndede prøver med ufortyndede koncentrationer større end ULoQ rapporteres resultaterne ved hjælp af et videnskabeligt notat.

Acceptkriterierne for hver af Aptima HBV Quant-assaykontrollerne er beskrevet i Tabel 2 nedenfor.

Bemærk: Genfindingsområde, der er angivet nedenfor, skifter på basis af den tildelte værdi af hvert specifikke parti. Se den tildelte koncentration, der er angivet på indlægssedlen til kontrollens stregkodeliste, der leveres med hver kontrolæske.

Tabel 2: Acceptkriterier for genfindingsområde for Aptima HBV Quant-assaykontroller

Komponent	Genfindingsområde for gyldige kørsler
Negativ kontrol	n/a
Lav positiv kontrol	+/- 0,55 $\log_{10}$ IU/mL
Høj positiv kontrol	+/- 0,5 $\log_{10}$ IU/mL

Begrænsninger

- A. Kun personale, som er oplært i fremgangsmåden, må anvende dette assay. Hvis anvisningerne på denne indlægsseddel ikke følges, kan det føre til fejlagtige resultater.
- B. Pålidelige resultater er afhængige af tilstrækkelig prøveudtagning og korrekt transport, opbevaring og behandling af prøver.

Analytisk præstation

Detektionsgrænse ved brug af den 3. internationale WHO-standard

Detektionsgrænsen (LoD) for dette assay defineres som koncentrationen af HBV DNA, der detekteres med 95 % eller større sandsynlighed ifølge CLSI EP17-A2.11

LoD blev bestemt ved testning af paneler i henhold til WHO's 3. internationale standard for hepatitis B-virussens DNA (NIBSC 10/264, genotype A), fortyndet i HBV-negativt humant EDTA-plasma og -serum. Der blev testet mindst 36 replikater af hver fortynding med hvert af tre reagenslot for mindst 108 replikater for hver fortynding. Der blev udført probit-analyser for at generere de forventede detektionsgrænser på 95%. LoD-værdierne er resultaterne fra det reagenslot, der har den højeste forventede detektionsgrænse. LoD for Aptima HBV Quant-assay ved brug af WHO's 3. internationale standard er 4,8 IU/mL for plasma og 5,9 IU/mL for serum.

Detektionsgrænse på tværs af HBV-genotyper

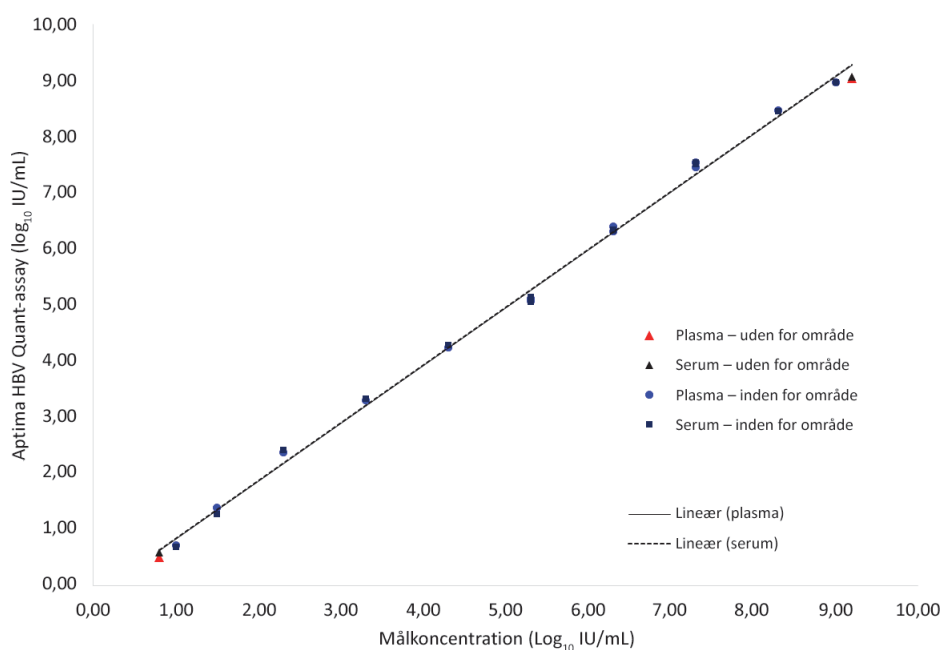
LoD blev bestemt ved at teste fortyndinger af HBV-positive kliniske prøver for genotyper A, B, C, D, E, F, G og H i HBV-negativt humant plasma og serum. Koncentrationerne blev bestemt med et godkendt assay. Der blev testet mindst 24 replikater for hvert panelmedlem med hvert af to reagenslot for mindst 48 replikater pr. panelmedlem. Der blev udført probit-analyser for at generere forventede detektionsgrænser på 95%. LoD-værdierne, som vises i Tabel 3, er resultaterne fra det reagensparti, der har den højeste forventede detektionsgrænse.

Tabel 3: Detektionsgrænse (95 % forventet detektionsgrænse) på tværs af HBV-genotyper ved brug af kliniske prøver

Genotype	Koncentration (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

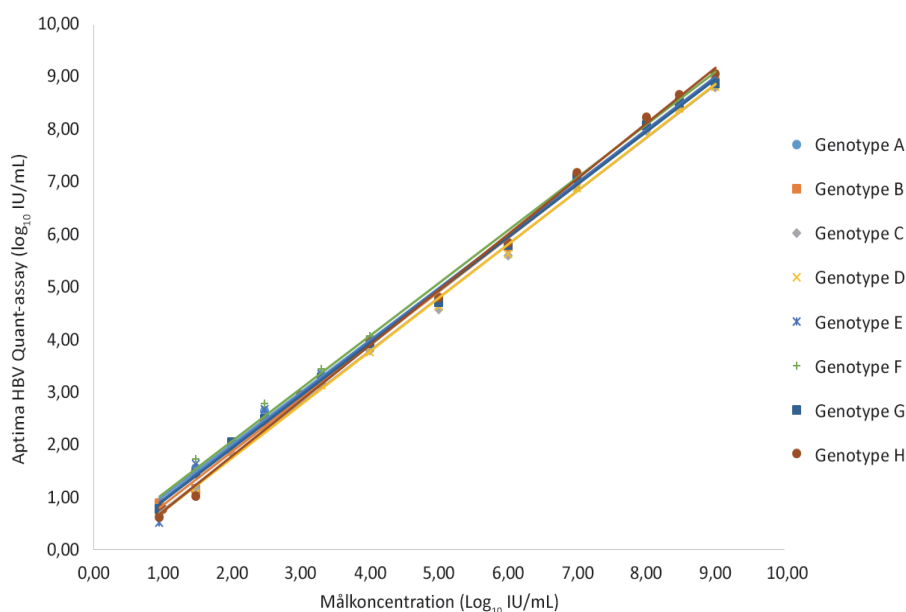
Det lineære område blev fastlagt ved at teste paneler af HBV-genotype A-virus ($0,78 \log_{10}$ IU/mL til $7,30 \log_{10}$ IU/mL) og plasmid-DNA ($5,30 \log_{10}$ IU/mL til $9,18 \log_{10}$ IU/mL) fortyndet i HBV-negativt humant plasma og serum i henhold til CLSI EP06-A.12 Aptima HBV Quant-analysen viste linearitet på tværs af det testede område med en øvre kvantificeringsgrænse (ULoQ) på $9 \log_{10}$ IU/mL som vist i Figur 6.



Figur 6. Linearitet i plasma og serum

Linearitet på tværs af HBV-genotyper

Lineariteten af HBV genotyper blev fastslået ved at teste individuelle kliniske positive prøver for genotyper A, E, F, G og H og PEI 1. WHO Referencepaneler (PEI 5086/08) for genotyper B, C og D. Virus blev brugt til det nedre område af assayet (4 log₁₀ IU/mL og under for genotyper A-G, 3 log₁₀ IU/mL og under for genotype H). Plasmid DNA blev brugt til det øvre område med en 2 log₁₀-overlapping. Fortyndinger i negativt humant plasma blev testet for alle genotyper. Linearitet blev påvist på tværs af det testede område for alle genotyper, som vist i Figur 7.



Figur 7. Lineært område og linearitet (plasma)

Nedre kvantiteringsgrænse ved brug af 3. internationale WHO-standard

Den nedre kvantiteringsgrænse defineres som den laveste koncentration, ved hvilken HBV DNA kvantiteres pålideligt inden for en total fejl i henhold til CLSI EP17-A2.11 Total fejl blev beregnet ved hjælp af de følgende to metoder:

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

For at sikre nøjagtighed og præcision af målinger blev den totale fejl for Aptima HBV Quant-assayet sat til 1 log₁₀ IU/mL (dvs. at ved LLoQ er forskellen mellem to målinger på mere end 1 log₁₀ IU/mL statistisk signifikant).

LLoQ blev bestemt ved testning af paneler i henhold til WHO's 3. internationale standard for hepatitis B-virus DNA (NIBSC 10/264, genotype A), fortyndet i HBV-negativt humant plasma og serum. Der blev testet mindst fem og fyrre (45) replikater af hver fortynding med hvert af tre reagenslot for mindst 135 replikater pr. fortynding. Resultaterne for de tre reagenspartier vises i Tabel 4 for plasma og Tabel 5 for serum. Resultaterne for den lavest iagttagede koncentration, som opfyldte målet for nøjagtighed ($\text{TE} \leq 1 \text{ log}_{10} \text{ IU/mL}$ og $\text{TAE} \leq 1 \text{ log}_{10} \text{ IU/mL}$) med >95 % detektion og større end eller lig med LoD, er skraverede i begge tabeller og sammenfattet i Tabel 6.

Den beregnede LLoQ for den 3. internationale WHO-standard for hepatitis B-virus er 6 IU/mL (0,79 log₁₀IU/mL) for plasma og 8 IU/mL (0,88 log₁₀IU/mL) for serum. Den er baseret på den højeste beregnede koncentration blandt de tre reagenslots iht. CLSI EP17-A2. LLoQ blev fastslået på tværs af genotyper (se *Nederste kvantiteringsgrænse på tværs af HBV-genotyper*). Disse genotypedata fastsætter den samlede LLoQ for assayet som 10 IU/mL.

Tabel 4: Bestemmelse af LLoQ ved brug af den 3. internationale WHO-standard for HBV-fortyndet 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=standardafvigelse.

Panelmedlemmer, som opfyldte nøjagtighedsmålet (TE ≤1 og TAE ≤1), > LoD, og >95 % detektion for Reagenslots 1, 2 og 3, er skraverede.

Tabel 5: Bestemmelse af LLoQ ved brug af den 3. internationale WHO-standard for HBV-fortyndet 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=standardafvigelse.

Panelmedlemmer, som opfyldte nøjagtighedsmålet (TE ≤1 og TAE ≤1), > LoD, og >95 % detektion for Reagenslots 1, 2 og 3, er skraverede.

Tabel 6: Oversigt over den beregnede LLoQ ved brug af den 3. internationale WHO-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

Nederste kvantiteringsgrænse på tværs af HBV-genotyper

LLOQ blev bestemt ved at teste fortyndinger af HBV-positive kliniske prøver for genotyper A, B, C, D, E, F, G og H i HBV-negativt humant plasma og serum. Tildelingen af koncentrationen for kliniske prøver blev bestemt med et komparatorassay. Der blev testet i alt 36 replikater for hvert panelmedlem med hvert af to reagenslot for mindst 72 replikater pr. panelmedlem. Resultaterne for den lavest observerede koncentration, der opfylder nøjagtighedsmålet ($TE \leq 1 \log_{10} \text{ IU/mL}$ og $TAE \leq 1 \log_{10} \text{ IU/mL}$) med $>95\%$ detektion for hvert reagensparti, vises i Tabel 7 for plasma og Tabel 8 for serum. Den højeste iagttagede koncentration blandt reagenslots for hver genotype er opsummeret i Tabel 9. Genotype D i serum havde den højeste LLOQ på 9 IU/ml ($0,96 \log_{10} \text{ IU/mL}$). Dette understøttede den samlede LLOQ for assayet som 10 IU/mL.

Tabel 7: Bestemmelse af LLOQ på tværs af HBV-genotyper i plasma

HBV-genotype	Reagens parti	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=standardafvigelse.

^a Yderligere niveauer blev kørt, men disse data rapporteres ikke i tabellen.

Tabel 8: Bestemmelse af LLoQ på tværs af HBV-genotyper i serum

HBV-genotype	Reagenspar ti	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=standardafvigelse.

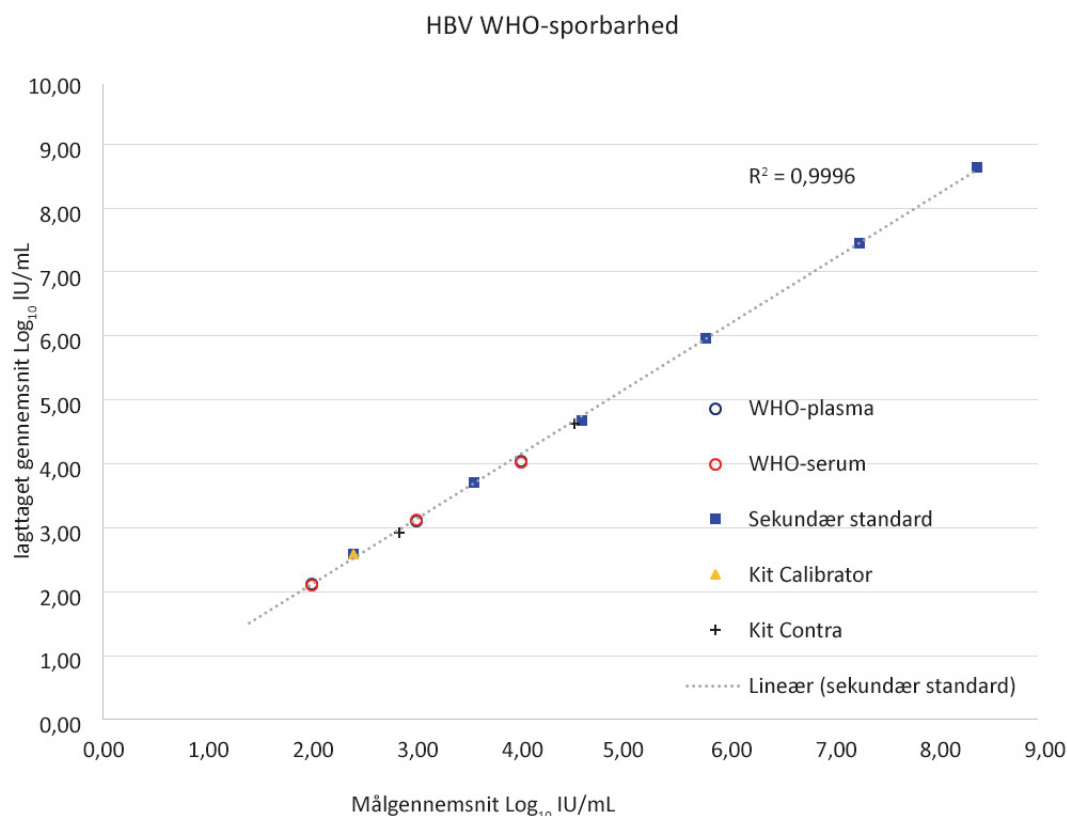
^a Yderligere niveauer blev kørt, men disse data rapporteres ikke i tabellen.

Tabel 9: Oversigt over LLoQ på tværs af 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

Sporbarhed til 3. internationale WHO-standard

En række sekundære standarder med kendte koncentrationer blev brugt gennem hele produktudviklingen og produktfremstillingen for at fastsætte sporbarheden til WHO-standard. De koncentrationer, der blev testet for HBV WHO-standard, lå mellem 2,0 og 4,0 log₁₀ IU/mL, mens koncentrationen af de sekundære standarder varierede fra 2,4 til 8,4 log₁₀ IU/mL. Aptima HBV Quant-assaykontrollerne og -kalibratorerne blev også testet sammen med de sekundære standarder og WHO-standard. Alle panelerne havde tilsvarende resultater, og de blev fordelt lineært over assayets lineære område, som vist i Figur 8.



Figur 8. Sporbarhed mellem 3. HBV WHO-standard målkoncentrationer og iagttaget koncentration fra Aptima HBV Quant-assay

Præcision

Aptima HBV Quant-præcisionspanelet blev bygget ved at fortynde HBV-genotype A-virus og HBV-plasmid-DNA til HBV-negativt klinisk plasma og HBV-negativt klinisk serum (de fire højeste panelmedlemmer i hver matrix var plasmid DNA). Elleve panelmedlemmer i hver matrix strakte sig over assayets område (målkoncentrationer af 1,30 log₁₀ IU/mL til 8,90 log₁₀ IU/mL) og blev testet i tre replikater pr. kørsel af en operatør ved hjælp af tre reagenspartier i et Panther-system over tre dage, to kørsler om dagen.

Tabel 10 viser præcisionen af analyseresultaterne (i log₁₀ IU/mL) mellem dage, mellem partier, mellem kørsler, inden for kørsler og samlet set. Samlet variabilitet var primært pga. måling inden for en kørsel (dvs. tilfældig fejl).

Tabel 10: Præcision af Aptima HBV Quant-assay

Matrise	Prøve	N	Middels konsentrasjon	Middels konsentrasjon	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	Log Normal CV (%)	SD	Log Normal CV (%)	SD	Log Normal CV (%)	SD	Log Normal CV (%)	SD	Log Normal 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	1474	3,16	0	1,0	0,02	3,8	0,02	4,8	0,07	15,6	0,07	16,8
		54	10602	4,02	0,02	4,8	0,02	3,6	0,01	2,4	0,06	14,9	0,07	16,2
		54	429428	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	652103	5,8	0,06	14,2	0,01	3,4	0,01	2,02	0,06	13,1	0,09	19,8
	Virus	54	7617612	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	10662942	7,02	0,02	5,3	0,01	2,3	0,01	2,6	0,06	13,1	0,06	14,5
	Virus	54	89149358	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	103400000	8,01	0,04	9,4	0,02	3,7	0,01	2,1	0,05	12,0	0,07	15,9
		54	612200000	8,78	0,03	7,6	0,01	1,9	0,01	1,5	0,04	9,0	0,05	12,0
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	1446	3,15	0,02	3,7	0,01	1,9	0,00	1,1	0,08	17,8	0,08	18,3
		54	7873	3,89	0,02	4,8	0,01	2,6	0,01	2,1	0,06	13,4	0,06	14,6
		54	313518	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	599225	5,77	0,04	8,5	0,01	2,5	0,01	2,5	0,06	14,7	0,08	17,4
	Virus	54	7011440	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	8845332	6,94	0,05	11,9	0,01	2,2	0,01	2,2	0,05	12,2	0,07	17,4
	Virus	54	70350774	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	122800000	8,08	0,04	9,9	0,01	2,2	0,01	1,8	0,04	10,4	0,06	14,6
		54	678700000	8,83	0,02	3,7	0,01	2,2	0,01	1,8	0,05	11,7	0,05	12,5

SD=standardafvigelse.

^aDetekterede replikater med kvantificerbart resultat, detekterede replikater i alt = 54.^bEt replikat havde et ugyldigt resultat.Log normal CV(%) = $\sqrt{10^{(SD^2 * 10)} - 1} * 100$

Potentielt interfererende stoffer

Følsomheden af Aptima HBV Quant-assay for interferens fra eleverede niveauer af endogene stoffer og fra lægemidler, der normalt ordineres til HBV-inficerede personer, blev evalueret. HBV-negative plasmaprøver og prøver tilsat HBV til koncentrationer af ca. 30 IU/mL (1,48 log₁₀ IU/mL) og 20.000 IU/mL (4,30 log₁₀ IU/mL) blev testet.

Der blev ikke iagttaget nogen interferens i assayets præstation ved tilstedeværelse af albumin (90 mg/mL), hæmoglobin (5 mg/mL), triglycerider (30 mg/mL) eller ukonjugeret bilirubin (0,2 mg/mL).

Kliniske plasmaprøver fra patienter med eleverede niveauer af definerede stoffer eller fra patienter med de sygdomme, ti prøver for hvert stof, som angives i Tabel 11, blev testet med Aptima HBV Quant-assay. Der blev ikke iagttaget interferens af assayets præstation.

Tabel 11: Testede kliniske prøvetyper

Kliniske prøvetyper	
1	Antinukleart antistof (ANA)
2	Reumafaktor (RF)
3	Alkoholisk cirrhose (AC)
4	Alkoholisk hepatitis
5	Ikke-alkoholisk hepatitis
6	Autoimmun hepatitis
7	Eleveret alanin-aminotransferase (ALT)
8	Hepatocellulært karcinom (HCC)
9	Multipel sklerose (MS)
10	Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)
11	Hyperglobulinæmi
12	Leddegigt (RA)
13	Anti-Jo1 antistof (JO-1)
14	Multipelt myelom (MM)
15	Hæmolyseret (eleveret hæmoglobin)
16	Ikterisk (eleveret bilirubin)
17	Lipæmisk (eleveret lipid)
18	Eleveret protein

Der blev ikke iagttaget interferens af assayets præstation ved tilstedeværelse af de eksogene stoffer, vist i Tabel 12 ved koncentrationer mindst tre gange højere end C_{max} (humant plasma).

Tabel 12: Eksogene stoffer

Pool af eksogene stoffer	Testede eksogene stoffer
1	Saquinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir mesylat
2	Clarithromycin, valganciclovir hydrochlorid, efavirenz, nevirapin
3	Paroxetin HCl, enfuvirtid, zidovudin, didanosin, abacavir sulfat
4	Ribavirin, entecavir, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat, lamivudin, ganciclovir, acyclovir
5	Stavudin, ciprofloxacin, fluoxetine, azithromycin, valacyclovir, sertralin, zalcitabin
6	Interferon alfa-2a, interferon alfa -2b, pegyleret interferon alfa-2b

Analytisk specificitet

Potentiel krydsreaktivitet over for patogener, som vises i Tabel 13, blev evalueret i HBV-negativt humant plasma ved tilstedeværelse eller fravær af 30 IU/mL (1,5 log₁₀ IU/mL) og 20.000 (4,3 log₁₀ IU/mL) HBV DNA. Der blev ikke iagttaget krydsreaktivitet. Der blev ikke iagttaget interferens ved tilstedeværelse af patogenerne.

Tabel 13: Patogener testet for analytisk specificitet

Mikroorganisme/Patogen	Koncentration		Mikroorganisme/Patogen	Koncentration	
Adenovirus 5	100.000	TCID ₅₀ /mL ^a	<i>Candida albicans</i>	1.000.000	CFU/mL ^e
BK human 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
Hepatitis A-virus	100.000	TCID ₅₀ /mL	^a TCID ₅₀ /mL = infektiøse enheder i vævskultur pr. mL		
Hepatitis C-virus	100.000	IU/mL ^b	^b IU/mL = internationale enheder pr. mL		
Hepatitis G-virus	100.000	kopier/mL	^c vp/mL = viruspartikler pr. mL		
Humant herpes-virus 6B	100.000	kopier/mL	^d LD ₅₀ /mL = letaldosis pr. mL		
Human herpes-virus 8	100.000	kopier/mL	^e CFU/mL = kolonidannende enheder pr. mL		
HIV-1	100.000	IU/mL	^f IFU/mL = inklusionsdannende enheder pr. mL		
HIV-2	10.000	TCID ₅₀ /mL			
Human 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 encephalitis-virus	N/A	N/A			
Murray Valley encephalitivirus	2.000	LD ₅₀ /mL ^d			
Parvovirus B19	100.000	IU/mL			
Rubella-virus	10.000	TCID ₅₀ /mL			
St. Louis encephalitis-virus	100.000	TCID ₅₀ /mL			
Vaccinia-virus	1.000	TCID ₅₀ /mL			
Vestnilvirus	100.000	TCID ₅₀ /mL			
Gul feber-virus	100.000	TCID ₅₀ /mL			

Matrix-ækvivalens

Et hundrede og atten prøvesæt af matchede blodprøvetagningsrør (serumrør, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA, PPT, SST) blev vurderet for matrixækvivalens. Af disse var 44 sæt naturligt inficeret HBV-positive, og 74 sæt var HBV-negative tilsat HBV-virus. Korrelation for hver type blodprøvetagningsrør som målt ved hjælp af serumprøvetagningsrøret som en komparator, er vist i Table 14.

Tabel 14: Undersøgelse af matrix-ækvivalens

Blodprøvetagning Reagensglas	Demings regression	95 % CI af hældning		95 % CI af skæringspunkt		R ²	Middeldifferens (Log ₁₀)
		Nedre Begrænsni ng	Øvre Begrænsni ng	Nedre Begrænsni ng	Øvre Begrænsni ng		
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

CI=konfidensinterval.

Fortynding af prøve ved brug af Aptima-prøvefortynder (1:3)

For at vurdere detektionsnøjagtigheden af HBV DNA i prøver fortyndet med Aptima-prøvefortynder, blev prøver, som strakte sig over det lineære område, fortyndet 1:3 med Aptima-prøvefortynder (som f.eks. 240 µL af prøve kombineret med 480 µL Aptima-prøvefortynder). Hver prøve blev testet ufortyndet og fortyndet (1:3) i triplikat. Testning blev udført ved brug af ét lot af assayreagenser i to Panther-systemer med to lots af Aptima-prøvefortynder. Forskellene mellem den gennemsnitlige rapporterede koncentration i nativ matrix (fortyndingsfaktoren, der blev anvendt til det fortyndede prøveresultat), og den gennemsnitlige koncentration i Aptima-prøvefortynder vises i Tabel 15 for plasma og Tabel 16 for serum. Prøvekoncentrationerne blev nøjagtigt genvundet i de fortyndede prøver.

Tabel 15: Sammenligningsoversigt over plasmaprøve 1:3 fortyndingsmatrix

Plasma-matrix Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 9	Fortynder Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 18	Forskel Fortynder fra plasmaprøve (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

^an=21.^bn=42.

Tabel 16: Sammenligningsoversigt over serumprøve 1:3 fortyndingsmatrix

Serummatrix Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 9	Fortynder Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 18	Forskel Fortynder fra serummatrix (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

^an=21.^bn=42.

Fortynding af prøve ved brug af Aptima-prøvefortynder (1:100)

For at vurdere detektionsnøjagtigheden af HBV DNA i prøver fortyndet med Aptima-prøvefortynder, plasma eller serum, otte individuelle plasmaprøver og otte individuelle serumprøver tilsat HBV virus målrettet mod mellem 6 og 8 log₁₀ IU/mL sammen med otte individuelle plasmaprøver og otte individuelle serumprøver tilsat HBV plasmid DNA målrettet mod 9,16 log₁₀ IU/mL blev testet i 5 replikater. Der blev udført en 1:100 fortynding med én delprøve og 99 dele Aptima-prøvefortynder lige før testning. Testning blev udført ved brug af ét lot af assayreagenser i to Panther-systemer med to lots af Aptima-prøvefortynder. Forskellen mellem den gennemsnitlige rapporterede koncentration i nativ matrix (fortyndingsfaktoren blev anvendt til det fortyndede prøveresultat), og den

gennemsnitlige koncentration i Aptima-prøvefortynder blev beregnet for hvert prøvesæt, som vist i Tabel 17 for plasma og Tabel 18 for serum.

Tabel 17: Sammenligningsoversigt over plasmaprøve 1:100 fortyndingsmatrix

Plasma-matrix Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 5	Fortynder Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 10	Forskel Fortynder fra plasmamatrix (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

^aTilsat ved brug af plasmid DNA.

Tabel 18: Sammenligningsoversigt over serumprøve 1:100 fortyndingsmatrix

Serummatrix Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 5	Fortynder Gennemsnitlig rapporteret koncentration (Log ₁₀ IU/mL) n = 10	Forskel Fortynder fra serummatrix (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

^aTilsat ved brug af plasmid DNA.

Bekræftelse af LLoQ i prøver fortyndet i Aptima-prøvefortynder

LLoQ af Aptima HBV Quant-assayet blev bekræftet med HBV genotype A kliniske prøver fortyndet i Aptima-prøvefortynder. Prøver blev klargjort i HBV-negativt humant plasma og serum ved 21, 30 og 45 IU/mL. Hvert panel blev fortyndet 1:3 i Aptima-prøvefortynder lige før testning for at give slutkoncentrationer på ca. 7, 10 og 15 IU/mL. I alt 36 replikater af hvert panelmedlem blev testet med ét reagenslot over tre dage. En LLoQ ≤ 10 IU/mL for HBV plasma og serum fortyndet i Aptima-prøvefortynder blev bekræftet, som vist i Tabel 19.

Tabel 19: Bekræftelse af LLoQ – prøver i Aptima-prøvefortynder

Matrix	% detekteret	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

Præcision af fortyndede prøver

Aptima HBV Quant-præcisionspanelet blev bygget ved at fortynde HBV-positivt plasma og HBV plasmid DNA i HBV-negativt klinisk plasma og serum. Positive paneler blev fortyndet i Aptima-prøvefortynder. Disse blev testet i fem replikater pr. kørsel af en operatør ved brug af tre partier Aptima-prøvefortynder i et Panther-system over tre testdage, to kørsler om dagen.

Tabel 20 viser præcisionen af assayresultaterne (i SD log₁₀ IU/mL) for tre partier af Aptima-prøvefortynder. Samlet variabilitet var $\leq 0,15$ SD på tværs af alle panelmedlemmer og fortyndelsespartier.

Tabel 20: Præcision af paneler fortyndet i Aptima-prøvefortynder

Matrix	Målkonzentration Log ₁₀ IU/mL	Fortynding	Lot 1-prøvefortynder (n=10)		Lot 2-prøvefortynder (n=10)		Lot 3-prøvefortynder (n=10)		Kombinerede partier (n=30)	
			Gennemsnitlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gennemsnitlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gennemsnitlig Log ₁₀ IU/mL	SD	Gennemsnitlig Log ₁₀ IU/mL	SD
Plasma	3,30	Ufortyndet	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	Ufortyndet	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	Ufortyndet	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	Ufortyndet	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	Ufortyndet	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	Ufortyndet	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 = standardafvigelse.

^a1 replikat udelukket (over beregneligt område).

^b2 replikater udelukket (over beregneligt område).

Overførsel

For at fastlægge, at Panther-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater pga. kontaminering fra overførsel, blev der foretaget en undersøgelse med paneler med tilsætninger i tre Panther-systemer. Overførsel blev vurderet ved brug af høj titer HBV DNA-tilsatte plasmaprøver (8 log₁₀ IU/mL) fordelt over HBV-negative prøver i et skakbrætmønster. Testningen fandt sted over femten kørsler. Den samlede overførselsrate var 0,14 % (1/705).

Reproducerbarhed

Reproducerbarhed blev vurderet i Panther-systemet på tre eksterne amerikanske laboratorier. To operatører udførte testning i hvert laboratorium. Hver operatør udførte to kørsler pr. dag over tre dage ved brug af tre reagenslots under testningens forløb. Hver kørsel havde tre replikater af hvert panelmedlem. I alt blev 108 replikater testet for hvert panelmedlem.

Reproducerbarhed blev testet ved brug af panelmedlemmer klargjort med HBV-negativt plasma. De positive panelmedlemmer var positive for HBV genotyper A eller C. HBV DNA-koncentrationer strakte sig over assayets lineære område.

Tabel 21 viser reproducerbarheden og præcisionen af assayresultaterne for hvert positivt panelmedlem mellem laboratorier, mellem operatører/dage, mellem partier, mellem kørsler, inden for kørsler og samlet.

Variationskoefficienten blev beregnet ved brug af den følgende ligning, hvor σ^2 er prøvevariansen af dataene efter log₁₀-transformation.

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

Overensstemmelsesværdierne var 100 % for alle HBV positive panelmedlemmer.

Tabel 21: Reproducerbarheden af Aptima CMV Quant Assay HBV DNA-niveauer i Panther-systemet i positive panelmedlemmer

GT	N	lagttaget gennemsnit		Procentvist bidrag til varians i alt SD (%CV)					
		IU/mL	Log ₁₀ IU/mL	Mellem laboratorier	Mellem operatører/dage ^a	Mellem partier	Mellem kørsler	Inden for kørsler	Total varians SD (%CV)
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 variationskoefficient, GT=genotype, SD=standardafvigelse

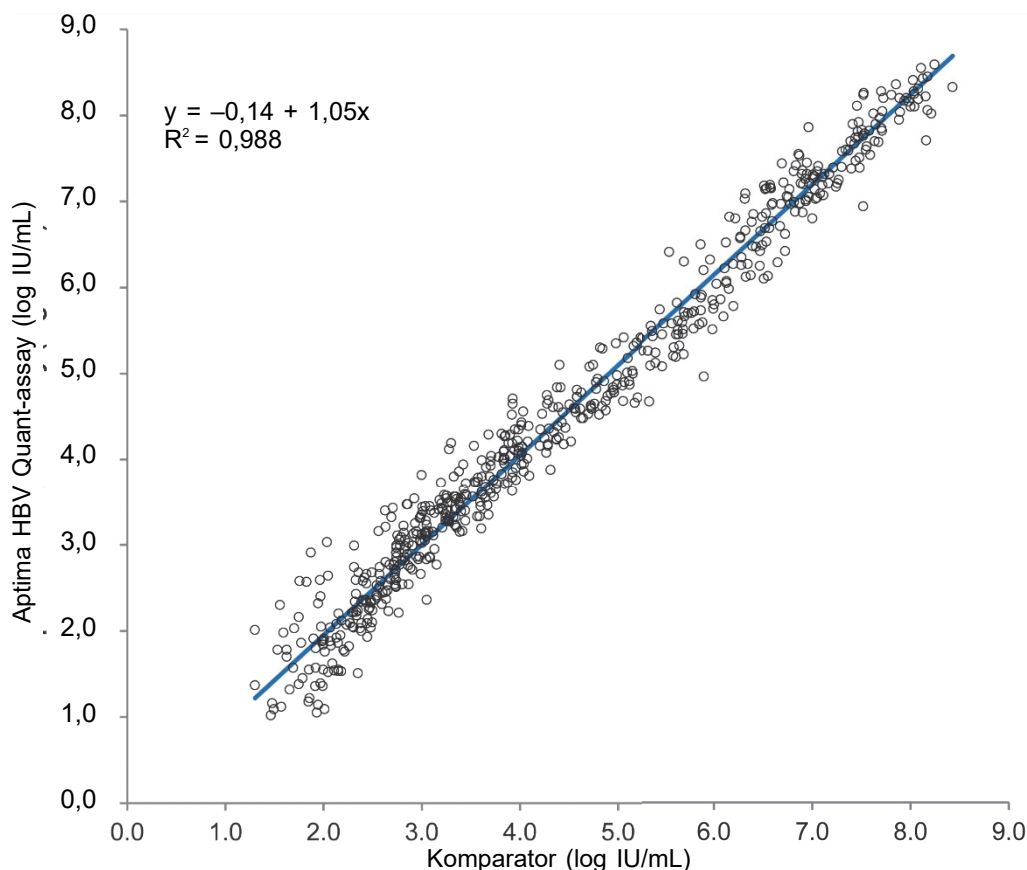
Bemærk: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som 0.

^a Mellem operatører kan blive forvekslet med Mellem dage. Derfor kombineres estimater for Mellem operatører og Mellem dage i Mellem operatører/dage.

Klinisk præstation

Korrelation mellem metoder

Præstationen af Aptima HBV Quant-assayet blev vurderet i forhold til et CE-mærket og et Health Canada godkendt komparatorassay ved at teste ufortyndede kliniske prøver fra HBV-inficerede patienter. Der blev anvendt en total på 614 kliniske prøver inden for det lineære område, fælles for begge assay, for den lineære regression, som vist i Figur 9.



Figur 9. Korrelation mellem Aptima HBV Quant-assay og komparatorassay

Klinisk anvendelighed

Undersøgelsen var udtænkt til at vurdere Aptima HBV Quant-assayets evne til at forudsige den virologiske, biokemiske og serologiske kliniske anvendeligheds endepunkter 48 uger efter behandlingsstart. Prøver blev indsamlet prospektivt fra forsøgspersoner med kronisk HBV-infektion, som påbegyndte monoterapi med entecavir eller tenofovir som en del af deres standardbehandling.

Af de 331 deltagende forsøgspersoner kunne 86 forsøgspersoner ikke vurderes på grund af tilbagetrækning, afbrydelse, tidligt stop af behandling, manglende resultater i uge 48 eller manglende eller lave baseline HBV DNA-virusmængder. De resterende 245 forsøgspersoner kunne evalueres for mindst ét af de kliniske nytteværdier og omfattede 126 HBeAg(+)- og 119 HBeAg(-)-forsøgspersoner. Tabel 22 viser de demografiske og kliniske baseline-karakteristika for evaluerbare forsøgspersoner. Den demografiske fordeling af forsøgspersoner i denne undersøgelse var i overensstemmelse med fordelingen af patienter med kronisk HBV i USA.¹³ Data fra HBeAg(+)- og HBeAg(-)-forsøgspersoner blev analyseret separat.

Tabel 22: Demografiske og baseline kliniske karakteristika for forsøgspersoner, som kan vurderes

Karakteristika		I alt
I alt, N	N	245
Entecavir	n (%)	94 (38,4)
Tenofovir	n (%)	151 (61,6)
Køn, n (%)	Mand	154 (62,9)
	Kvinde	91 (37,1)
Alder (år)	Gennemsnitlig $\pm$ SD	43,5 $\pm$ 13,63
	Median	44,0
	Range (område)	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)
Etnicitet, n (%)	Spansktalende eller latinamerikansk amerikaner	7 (2,9)
	Ikke spansktalende eller latinamerikansk amerikaner	236 (96,3)
	Ukendt/Afvist	2 (0,8)
Race ^a , n (%)	Hvid	89 (36,3)
	Sort eller afrikansk-amerikaner	16 (6,5)
	Asiat	132 (53,9)
	Amerikansk indianer/indfødt fra Alaska	0 (0,0)
	Indfødt hawaiiianer/person fra stillehavsø	6 (2,4)
	Andet	1 (0,4)
	Ukendt/Afvist	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)
	Ukendt	65 (26,5)
HBV-behandlingsstatus, n (%)	Oplevet	27 (11,0)
	Forsøgsperson, som ikke før har brugt lægemiddel	218 (89,0)
Tidligere lægemiddelbehandling, n (%)	Tenofovir	5 (18,5)
	Entecavir	4 (14,8)
	Adefovir	2 (7,4)
	Lamivudine	1 (3,7)
	Telbivudine	0 (0,0)
	Interferon	10 (37,0)
	Andre ^b	5 (18,5)
Tidligere behandlingsresultat, n (%)	Mislykket forsøg	1 (3,7)
	Gennemført	0 (0,0)
	Afbrudt af andre årsager	26 (96,3)

Tabel 22: Demografiske og baseline kliniske karakteristika for forsøgspersoner, som kan vurderes (fortsat)

Karakteristika	I alt	
HBsAg serostatus, n (%)	Positiv/reaktiv	210 (85,7)
	Ikke udført	35 (14,3)
Cirrotisk status, n (%)	Cirrotisk	26 (10,6)
	Ikke-cirrotisk	201 (82,0)
	Ikke udført	18 (7,3)
HBV-virusmængde (log ₁₀ IU/mL)	Gennemsnitlig ± SD	6,3 ± 1,93
	Median	6,4
	Range (område)	3-9
ALT (U/L)	Gennemsnitlig ± SD	102,4 ± 175,97
	Tal over ULN ^c	177 (85,9)

^a Forsøgspersoner kan rapportere flere racer.

^b Forskellige kombinationer af de specifikke lægemidler, der er anført.

^c Den øverste grænse for normalt område (ULN) for alaninaminotransferase (ALT) var 30 U/L for mænd og 19 U/L for kvinder.

Forudsigelse af reaktion på antiviral behandling

Aptima HBV Quant-assayets kliniske anvendelighed er blevet vurderet for personer behandlet med tenofovir og entecavir. Der er ingen information tilgængelig om assayets kliniske anvendelighed, når der anvendes andre HBV-antivirale behandlinger.

Definitioner:

Resultater for tidlig virologisk reaktion

Uge 12 og uge 24 virologisk reaktion = HBV DNA <10 IU/mL (<LLOQ), som vurderet af Aptima HBV Quant-assayet i Panther-systemet

Uge 12 alternativ virologisk reaktion = HBV DNA $\geq 2 \log_{10}$ aftagen fra baseline

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

Den kliniske anvendeligheds endepunkter

Uge 48 virologisk reaktion = HBV DNA <10 IU/mL (<LLOQ), som vurderet af et godkendt HBV kvantitativt assay

Alternativ uge 48 virologisk reaktion = HBV DNA <50 IU/mL, som vurderet af et godkendt HBV-kvantitativt assay

Biokemisk reaktion = Normalisering af ALT-testresultater ved uge 48 (ALT <30 U/L for mænd og <19 U/L for kvinder)

Serologisk reaktion = Tab af HBeAg (HBeAg-negative resultater) ved uge 48

Målinger af association og prædiktiv værdi

Positiv prædiktiv værdi (PPV) = Sand positiv / (Sand positiv + Falsk positiv) eller mulighed for reaktion ved uge 48 (for den kliniske anvendeligheds endepunkt, der vurderes) hos forsøgspersoner med virologisk reaktion på det tidlige tidspunkt

Negativ prædiktiv værdi (NPV) = Sand negativ / (Falsk negativ + Sand negativ) eller mulighed for ikke-reaktion ved uge 48 (for den kliniske anvendeligheds endepunkt, der vurderes) hos forsøgspersoner med virologisk ikke-reaktion på det tidlige tidspunkt

Odds-ratio (OR) = (Sand positiv × Sand negativ) / (Falsk positiv × Falsk negativ)

Forudsigelse af virologisk reaktion ved uge 48, defineret som HBV DNA <10 IU/mL

I denne undersøgelse var den primære definition af virologisk reaktion HBV DNA <10 IU/mL, og denne definition blev anvendt for både tidlig virologisk reaktion ved ugerne 12 og 24, såvel som den virologiske reaktion ved uge 48. Associationen mellem tidlige virologiske reaktioner af den kliniske anvendeligheds endepunkter for ugerne 12 og 24 og uge 48 (virologisk reaktion, biokemisk reaktion, serologisk reaktion) blev vurderet.

Forudsigelse af virologisk reaktion ved uge 48

Associationer mellem virologisk reaktion ved uge 48 og virologisk reaktion ved uge 12 og uge 24 er opsummeret i Tabel 23.

Tidlige virologiske reaktioner ved ugerne 12 og 24 som indikatorer for virologisk reaktion ved uge 48 varierende efter uge og behandling.

Tabel 23: PPV, NPV og Odds-ratio for virologisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <10 IU/mL

HBeAg-status	Uge for tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entecavir	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	Entecavir	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	Entecavir	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	Entecavir	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)

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval

^a Skravering angiver statistisk signifikans af odds-ratioer.

^b For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev 0,5 føjet til alle celler, når mindst én celle var nul.

Forudsigelse af biokemisk reaktion ved uge 48

Associationer mellem biokemisk reaktion ved uge 48 og virologisk reaktion ved uge 12 og uge 24 er opsummeret i Tabel 24.

Værdien af tidlige virologiske reaktioner ved ugerne 12 og 24 som en indikator for biokemisk reaktion ved uge 48 varierende efter uge og behandling.

Tabel 24: PPV, NPV og Odds-ratio for biokemisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <10 IU/mL

HBeAg-status	Uge for tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI) ^a
HBeAg(+)	12	Entecavir	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	Entecavir	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)
HBeAg(-)	12	Entecavir	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)
	24	Entecavir	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)

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval, NC=kan ikke beregnes

^a For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev 0,5 føjet til alle celler, når mindst én celle var nul.

Forudsigelse af serologisk reaktion ved uge 48

Associationer mellem serologisk reaktion ved uge 48 og virologisk reaktion ved uge 12 og uge 24 er opsummeret i Tabel 25.

Værdien af tidlige virologiske reaktioner ved ugerne 12 og 24 som en indikator for serologisk reaktion ved uge 48 varierede efter uge og behandling.

Tabel 25: PPV, NPV og Odds-ratio for serologisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <10 IU/mL

HBeAg-status	Uge for tidlig virologisk respons	Behandling	PPV (%)		NPV (%)		ELLER
			Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI) ^a
HBeAg(+)	12	Entecavir	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	Entecavir	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)

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval

^a For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev 0,5 føjet til alle celler, når mindst én celle var nul.

Forudsigelse af virologisk reaktion ved uge 48, defineret som HBV DNA <50 IU/mL (alternativ definition)

Alternative definitioner af tidlige virologiske reaktioner (uge 12 og 24) og virologiske reaktioner ved uge 48 virologiske reaktioner blev også vurderet (se alternative reaktionsdefinitioner ovenfor).

Associationer mellem den kliniske anvendeligheds endepunkter og virologisk reaktion ved uge 12 og uge 24 ved brug af vekslende definitioner af virologisk reaktion er opsummeret i Tabel 26 (virologisk reaktion), Tabel 27 (biokemisk reaktion) og Tabel 28 (serologisk reaktion).

Tabel 26: PPV, NPV og Odds-ratio for virologisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <50 IU/mL

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

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval, NC=kan ikke beregnes

^a Skravering angiver statistisk signifikans af odds-ratioer.

^b For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev der føjet 0,5 til alle celler, når mindst én celle var nul, medmindre der enten ikke var nogen uge 48-reaktioner eller nogen uge 48-reaktioner, der resulterede i rapportering af odds-ratio som NC.

Tabel 27: PPV, NPV og Odds-ratio for biokemisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <50 IU/mL

HBeAg-status	Uge for tidlig virologisk respons	Behandling	PPV		NPV		ELLER
			Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entecavir	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	Entecavir	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	Entecavir	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	Entecavir	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)

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval

^a Skravering angiver statistisk signifikans af odds-ratioer.

^b For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev 0,5 føjet til alle celler, når mindst én celle var nul.

Tabel 28: PPV, NPV og Odds-ratio for serologisk reaktion forudsagt af tidlig virologisk reaktion under behandling: Uge 48 virologisk reaktion defineret som <50 IU/mL

HBeAg-status	Uge for tidlig virologisk respons	Behandling	PPV		NPV		ELLER
			Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI)	n/N	Estimat (95 % CI) ^{a,b}
HBeAg(+)	12	Entecavir	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	Entecavir	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)

CI=95 % profil-sandsynligheds konfidensinterval

^a Skravering angiver statistisk signifikans af odds-ratioer.

^b For beregning af odds-ratioer og deres konfidensintervaller blev 0,5 føjet til alle celler, når mindst én celle var nul.

Konklusion

Samlet viste resultaterne, at Aptima HBV Quant-assayet kan kvantitere HBV DNA-niveauer ved baseline og under behandling for at hjælpe med at vurdere viral respons på behandlingen. Denne undersøgelse viste, at tidlige virologiske reaktioner ved ugerne 12 og 24, som indikatorer for virologisk reaktion i uge 48, varierede efter uge og behandling.

Aptima HBV Quant-assay er beregnet til brug som en hjælp ved håndteringen af kronisk HBV-inficerede patienter, som behandles med HBV-antivirale lægemidler.

Bibliografi

1. **World Health Organization.** Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Tilgâet 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; current version.
9. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
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.** Karakteristika for voksne i Hepatitis B Research Network i Nordamerika afspejler deres oprindelsesland og hepatitis B-virusgenotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):183-192. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028>.

Kontaktoplysninger og revisionshistorik



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australsk sponsor

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

Landespecifikke e-mailadresser og telefonnumre til teknisk support og kundeservice findes på www.hologic.com/support.

Alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med anordningen i Den Europæiske Union, skal rapporteres til producenten og den kompetente myndighed i det medlemsland, hvor brugeren og/eller patienten er etableret.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion og tilhørende logoer er varemærker og/eller registrerede varemærker tilhørende Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaber i USA og/eller andre lande. Alle andre varemærker, der måtte findes i denne indlægsseddel, tilhører deres respektive ejere.

Alle andre varemærker, der måtte findes i denne indlægsseddel, tilhører deres respektive ejere.

Dette produkt kan muligvis være dækket af et eller flere amerikanske patenter, der kan findes på www.hologic.com/patents.

© 2017-2025 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

AW-28215-1901 Rev. 003

2025-10

Revisionshistorik	Dato	Beskrivelse
AW-28215-1901 Rev. 001	Juli 2025	Første udgivelse af den nye Aptima HBV-analyse IFU AW-28215 Rev. 001 til overholdelse af lovgivningen i henhold til IVDR og som erstatning for AW-13182.
AW-28215-1901 Rev. 002	August 2025	Varemærkeopdateringer for at opfylde BSI-krav.
AW-28215-1901 Rev. 003	Oktober 2025	- Mulighed for brug af vippeapparat tilføjet - SDS opdateret.