

Test Aptima® HBV Quant

Instrucțiuni de utilizare
Pentru diagnosticare *in vitro*
Exclusiv pentru export din SUA

Informații generale	2
Destinația de utilizare	2
Rezumatul și explicația testului	2
Principiile procedurii	3
Rezumatul siguranței și performanțelor	3
Avertismente și precauții	4
Cerințe privind păstrarea și manipularea reactivilor	9
Recoltarea și păstrarea probelor	9
Probe pe sistemul Panther	13
Transportul probelor	13
Sistemul Panther	14
Reactivi și materiale furnizate	14
Materiale necesare, dar disponibile separat	15
Materiale opționale	16
Procedura de testare cu sistemul Panther	17
Note procedurale	20
Controlul calității	21
Calibrarea testului	21
Controale negative și pozitive	21
Calibrator intern/control intern	21
Interpretarea rezultatelor	22
Limitări	23
Performanțe analitice	24
Limita de detecție utilizând AI 3-lea standard internațional al OMS	24
Limita de detecție în cadrul genotipurilor HBV	24
Intervalul liniar	25
Liniaritatea în cadrul genotipurilor HBV	26
Limita inferioară de cuantificare utilizând AI 3-lea Standard internațional al OMS	26
Limita inferioară de cuantificare în cadrul genotipurilor HBV	28
Trasabilitatea conform celui de-al treilea standard internațional OMS	30
Precizie	30
Substanțe cu potențial de interferență	32
Specificitatea analitică	34
Echivalența matricei	35
Diluarea probelor utilizând diluantul pentru probe Aptima (1:3)	35
Diluarea probelor utilizând diluantul pentru probe Aptima (1:100)	36
Confirmarea LLoQ pentru probele diluate în diluant pentru probe Aptima	38
Precizia probelor diluate	38
Transferul	39
Reproductibilitate	39
Performanța clinică	41
Corelația metodelor	41
Utilitatea clinică	41
Bibliografie	50
Date de contact și istoricul revizuirilor	51

Informații generale

Destinația de utilizare

Testul Aptima® HBV Quant este un test de amplificare a acidului nucleic *in vitro* pentru cuantificarea ADN-ului virusului hepatitic B (HBV) în plasma umană și serul uman, pe sistemul Panther™ complet automatizat.

Plasma poate fi preparată în acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), soluție anticoagulantă citrat-dextroză (ACD) și tuburi de preparare a plasmei (PPT). Serul poate fi preparat în tuburi de ser și tuburi separatoare de ser (SST). Probele sunt testate utilizând sistemul Panther complet automatizat pentru procesarea, amplificarea și cuantificarea probelor. Probele conținând HBV genotipurile A, B, C, D, E, F, G și H sunt validate pentru cuantificare în test.

Testul Aptima HBV Quant este destinat utilizării ca ajutor în gestionarea pacienților cu infecții cronice cu HBV care urmează terapie cu medicamente antivirale HBV. Testul poate fi utilizat pentru a măsura nivelurile de ADN HBV la momentul inițial și în timpul tratamentului pentru a ajuta la evaluarea răspunsului viral la tratament. Rezultatele obținute din testul Aptima HBV Quant trebuie interpretate în contextul tuturor constatărilor clinice și de laborator relevante.

Testul Aptima HBV Quant nu este destinat utilizării ca test de screening pentru detectarea prezenței ADN-ului HBV în sânge sau produse sanguine sau ca test de diagnosticare pentru a confirma prezența infecției cu HBV.

Rezumatul și explicația testului

Virusul hepatitic B, unul dintre mai multe virusuri cunoscute ca provocând hepatita, a fost asociat cu infecția cu HBV pe toată durata vieții, ciroza hepatică, cancerul hepatic, insuficiența hepatică și, posibil, cu decesul. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) menționează infecția cu HBV ca fiind una dintre cele mai frecvente boli infecțioase din lume. Prevalența infecției cu HBV și metoda de transmitere variază semnificativ la nivel global. În 2019, la nivel global, numărul persoanelor cu infecție HBV cronică se ridică la 296 de milioane.¹ Infecția cu HBV are drept rezultat un risc ridicat de decompensare hepatică, ciroză și carcinom hepatocelular (HCC), cu o mortalitate cuprinsă între 0,5 și 1,2 milioane de decese, fiind răspunzătoare pentru 5 – 10% dintre cazurile anuale de transplant hepatic.^{2,3} În lipsa tratamentului, intervenției și monitorizării corespunzătoare după diagnosticare, incidența cumulativă la 5 ani a cirozei este cuprinsă între 8 și 20%. După dezvoltarea cirozei, riscul anual de carcinom hepatocelular (HCC) este de 2%-5%.⁴

HBV conține un genom ADN circular, parțial dublu catenar, de aproximativ 3200 de perechi de baze, care codifică patru cadre de citire deschise (ORF), parțial suprapuse, care exprimă polimeraza, proteinele din regiunea superficială, proteinele din regiunea anterioară celei principale (precore)/ regiunea principală (core) și proteinele X. Polimeraza ORF se suprapune cu celelalte trei ORF-uri și codifică o proteină replicativă virală cheie, polimeraza. ORF-ul superficial exprimă trei proteine, care sunt esențiale pentru morfogeneza virală, pătrunderea virusului în hepatocite și declanșarea răspunsului imun al gazdei.⁵ Există 8 genotipuri de HBV (A-H), acestea regăsindu-se în general în locații geografice diferite.

Din cauza naturii dinamice a infecției cronice cu virusul hepatitic B, monitorizarea continuă a ADN-ului HBV și a nivelurilor alanin aminotransferazei (ALT) este importantă.⁶ Pentru majoritatea persoanelor infectate cu HBV care urmează un tratament antiviral, obiectivul este supresia ADN-ului HBV. Testele cantitative de amplificare a acidului nucleic cu un interval liniar extins sunt instrumente eficiente pentru monitorizarea încărcăturii virale a ADN-ului HBV pe parcursul tratamentului.

Principiile procedurii

Testul Aptima HBV Quant este un test de amplificare a acidului nucleic *in vitro* care utilizează tehnologia de amplificare mediată prin transcriptie (TMA) în timp real pe sistemul Panther pentru a cuantifica ADN-ul HBV, genotipurile A, B, C, D, E, F, G și H. Testul Aptima HBV Quant țintește două regiuni extrem de conservate în polimerază și genele superficiale (pentru o toleranță sporită la mutații potențiale). Testul este standardizat pe baza celui de-al treilea Standard Internațional al OMS pentru virusul hepatitic B (NIBSC Cod: 10/264).

Testul Aptima HBV Quant implică trei pași principali, care au loc într-un singur tub pe sistemul Panther: captarea țintei, amplificarea țintei prin TMA și detectarea produșilor de amplificare (ampliconi) de sonde marcate fluorescent (sonde).

În timpul captării țintei, ADN-ul viral este izolat din probe. Proba este tratată cu un detergent pentru a solubiliza anvelopa virală, pentru a denatura proteinele și pentru a elibera ADN-ul genomic viral. Oligonucleotidele de captare se hibridizează în zonele extrem de conservate ale ADN-ului HBV, dacă sunt prezente, din proba de testare. Ținta hibridizată este, apoi, captată în microparticule magnetice care sunt separate din probă într-un câmp magnetic. Pașii de spălare îndepărtează componentele străine din eprubeta de reacție.

Amplificarea țintei se produce prin intermediul TMA, care este o metodă de amplificare a acidului nucleic mediată prin transcriptie, care utilizează două enzime, transcriptaza inversă a virusului leucemiei murine Moloney (MMLV) și polimeraza T7 ARN. Transcriptaza inversă este utilizată pentru a genera o copie ADN (care conține o secvență promotor pentru polimeraza T7 ARN) a secvenței țintă. ARN-polimeraza T7 produce copii multiple ale ampliconului ARN din șablonul copiei ADN. Testul Aptima HBV Quant utilizează metoda TMA pentru a amplifica două regiuni ale genomului HBV (gena polimerazei și gena superficială). Amplificarea acestor regiuni se realizează utilizând primeri specifici concepuți pentru a amplifica genotipurile A, B, C, D, E, F, G și H de HBV. Abordarea regiunii țintă dublă cu designul primerilor vizând regiunile extrem de conservate asigură cuantificarea precisă a ADN-ului HBV.

Detectarea se realizează utilizând sonde de acid nucleic monocatenar, care sunt prezente în timpul amplificării țintei și care hibridizează în mod specific cu ampliconul, în timp real. Fiecare sondă are un fluorofor și un inhibitor de fluorescență. Dacă sonda nu este hibridizată cu ampliconul, inhibitorul de fluorescență se află în imediata apropiere a fluoroforului și suprimă fluorescența. Atunci când sonda se leagă de amplicon, inhibitorul de fluorescență este mutat mai departe de fluorofor și va emite un semnal pe o anumită lungime de undă când este excitată de o sursă de lumină. Pe măsură ce mai multe sonde hibridizează cu ampliconul, se generează un semnal fluorescent mai mare. Timpul necesar ca semnalul fluorescent să atingă un prag specificat este proporțional cu concentrația inițială de HBV. Fiecare reacție are un calibrator intern/control intern (IC), care controlează variațiile în procesarea, amplificarea și detectarea probelor. Concentrația unei probe este determinată de software-ul sistemului Panther utilizând semnalele HBV și IC pentru fiecare reacție și comparându-le cu informațiile de calibrare.

Rezumatul siguranței și performanțelor

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

Avertismente și precauții

- A. Pentru diagnosticare *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru a reduce riscul rezultatelor nevalide, citiți cu atenție întregul prospect și *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion™*, înainte de efectuarea acestui test.
- D. Reactivul de amplificare a țintei (TER) este coroziv. Consultați Fișa cu date de securitate de la finalul acestei secțiuni.

În legătură cu laboratorul

- E. ATENȚIE: Controalele pentru acest test conțin plasmă umană. Plasma este non-reactivă pentru antigenul superficial al virusului hepatitic B (AgHBs), anticorpii pentru HCV, anticorpii pentru HIV-1 și HIV-2, precum și antigenul HIV, atunci când este testată prin procedurile autorizate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA. În plus, plasma este non-reactivă pentru ADN-ul HBV, ARN-ul HCV și ARN-ul HIV-1 atunci când este testată cu teste de acid nucleic autorizate. Toate materialele provenite din sânge uman trebuie considerate potențial infecțioase și trebuie manipulate cu respectarea precauțiilor universale.^{7,8,9}
- F. Numai personalul instruit corespunzător în utilizarea testului Aptima HBV Quant și în manipularea materialelor potențial infecțioase trebuie să efectueze această procedură. Dacă se produce o scurgere, dezinfectați imediat în conformitate cu procedurile adecvate ale unității.
- G. Utilizați numai articolele de laborator de unică folosință furnizate sau specificate.
- H. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu pipetați cu gura. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați probe și reactivi din kit. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat probe și reactivi din kit.
- I. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M).
- J. Eliminați toate materialele care au intrat în contact cu probele și cu reactivii în conformitate cu reglementările locale, naționale și federale.^{7,8,9,10} Curățați temeinic și dezinfectați toate suprafețele de lucru.
- K. Controalele conțin azidă de sodiu cu rol de conservant. Nu utilizați tuburi metalice pentru transferul reactivilor. Dacă soluțiile care conțin compuși ai azidei de sodiu sunt eliminate într-un sistem de canalizare, acestea trebuie diluate și clătite cu cantități generoase de apă curgătoare. Aceste precauții sunt recomandate pentru a evita acumularea de depuneri în tuburile metalice în care s-ar putea dezvolta condiții explozive.
- L. Bunele practici standard pentru laboratoarele moleculare includ monitorizarea mediului înconjurător. Pentru a monitoriza mediul unui laborator, se recomandă următoarea procedură:
 - 1. Luați un bețișor cu vată și asociați-l cu tubul pentru părți alicote din probă (SAT) Aptima.
 - 2. Etichetați fiecare SAT în mod corespunzător.
 - 3. Umpleți fiecare SAT cu 1 ml de diluant pentru probe Aptima.
 - 4. Pentru a recolta probele superficiale, umeziți ușor un bețișor cu vată în apă deionizată fără nuclează.
 - 5. Tamponați suprafața de interes folosind o mișcare verticală, de sus în jos. Rotiți bețișorul cu vată cu aproximativ o jumătate de tură, în timp ce tamponați locul.
 - 6. Plasați imediat în tub proba recoltată pe bețișorul cu vată și rotiți încet bețișorul cu vată în diluant pentru a extrage potențialele materiale tamponate. Apăsăți bețișorul cu vată pe partea laterală a tubului de transport pentru a extrage cât mai mult lichid posibil. Aruncați bețișorul cu vată și acoperiți tubul cu un capac.

7. Repetați pașii pentru restul probelor recoltate pe bețișoare cu vată.
8. Testați bețișorul cu vată cu testul molecular.

În legătură cu probele

- M. Probele pot fi infecțioase. Aplicați precauțiile universale^{7,8,9} la efectuarea acestui test. Metodele adecvate de manipulare și eliminare vor fi stabilite în conformitate cu reglementările locale.¹⁰ Numai personalul instruit corespunzător în utilizarea testului Aptima HBV Quant și în manipularea materialelor potențial infecțioase trebuie să efectueze această procedură.
- N. Mențineți condiții de păstrare adecvate în timpul expedierii probei pentru a asigura integritatea acesteia. Stabilitatea probei în timpul expedierii în alte condiții decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- O. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a probelor. Aveți grijă în special să evitați contaminarea prin răspândirea aerosolilor, la slăbirea sau la scoaterea capacelor probelor. Probele pot conține niveluri extrem de ridicate de microorganisme. Asigurați-vă că recipientele cu probe nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor deschise. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu proba.

În legătură cu testul

- P. Nu utilizați kitul de reactivi, calibratorul sau controalele după data de expirare.
- Q. Nu schimbați între ei, nu amestecați sau nu combinați reactivi de testare din kituri cu numere diferite ale lotului principal. Lichidele de testare pot proveni din loturi cu numere diferite. Controalele și calibratorul pot proveni din loturi cu numere diferite.
- R. Evitați contaminarea microbiană și cu nucleaze a reactivilor.
- S. Acoperiți și păstrați toți reactivii de testare la temperaturile specificate. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi de testare păstrați necorespunzător. Pentru mai multe informații, consultați *Cerințe privind păstrarea și manipularea reactivilor și Procedura de testare cu sistemul Panther*.
- T. Nu combinați reactivi sau lichide de testare fără instrucțiuni specifice. Nu umpleți până la refuz cu reactivi sau lichide. Sistemul Panther verifică nivelurile reactivilor.
- U. Evitați contactul TER cu pielea, ochii și mucoasele. Spălați cu apă, în cazul în care se produce contactul cu acest reactiv. Dacă au loc scurgeri ale acestui reactiv, diluați cu apă și urmați procedurile corespunzătoare ale unității.
- V. Unii reactivi din acest kit sunt etichetați cu informații referitoare la pericole.

Notă: Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Safety Data Sheets (SDS) (Fișe tehnice de securitate (FTS)) la nivelul UE. Pentru informații privind comunicarea pericolelor specifice regiunii dvs., consultați FTS specifică regiunii în Biblioteca de fișe cu date de securitate la adresa www.hologicsds.com. Pentru informații suplimentare referitoare la simboluri, consultați legenda simbolurilor la <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Informații privind pericolele – America de Nord	
	Controalele pentru kitul HBV VL <i>Ser uman/plasmă umană 95% – 100%</i> <i>Azidă de sodiu <1%</i> — —
	Reactiv de amplificare a țintei <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 5% – 10%</i> — — PERICOL H302 – Nociv în caz de înghițire H314 – Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor P264 – Spălați-vă bine fața, mâinile și orice parte a pielii expusă după utilizare P270 – A nu mânca, bea sau fuma în timpul utilizării produsului P330 – Clătiți gura P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată P260 – Nu inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-u. P280 – Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței P301 + P330 + P331 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Clătiți gura. NU provocați vomă P303 + P361 + P353 – ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau cu părul): Scoateți imediat toate hainele contaminate. Clătiți pielea cu apă/faceți duș P304 + P340 – ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație P305 + P351 + P338 – ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de câteva minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face ușor. Continuați să clătiți P321 – Tratament specific (consultați instrucțiunile suplimentare de prim ajutor incluse în FTS) P363 – Spălați îmbrăcăminte contaminată înainte de reutilizare P405 – A se depozita sub cheie P301 + P317 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Solicitați imediat asistența medicală. P316 – Solicitați imediat asistența medicală de urgență.
Informații privind pericolele – UE	
 	Reactiv de amplificare <i>Magnesium Chloride 60%–65%</i> — — H412 – Nociv pentru mediul acvatic, cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
	Reactiv enzimatic <i>HEPES 1-5%</i> <i>Triton X-100 1-5%</i> — — H412 – Nociv pentru mediul acvatic, cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.

—	Soluție de reconstituire enzimatică <i>Glycerol 20% – 25%</i> <i>Triton X-100 5% – 10%</i> <i>HEPES 1%-5%</i> — H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Reactiv promotor <i>Magnesium Chloride 60%–65%</i> — H412 – Nociv pentru mediul acvatic, cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Reactiv de captare a țintei <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 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Calibratoare pentru kitul HBV VL <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 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
  	Controalele pentru kitul HBV VL <i>Ser uman/plasmă umană 95% – 100%</i> <i>Azidă de sodiu <1%</i> — PERICOLPERICOL H300 – Fatal în caz de înghițire. H410 – Foarte toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P264 – Spălați-vă fața, mâinile și orice suprafață de piele expusă bine după utilizare. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P301 + P310 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau la un medic. P321 – Tratament specific (a se vedea instrucțiunile suplimentare de prim ajutor de pe etichetă). P330 – Clătiți gura. P391 - Colectați scurgerile de produs.

Reactiv de amplificare a țintei*Lithium Hydroxide, Monohydrate 5% – 10%***PERICOL**

H302 – Nociv în caz de înghițire.

H314 – Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor.

P264 – Spălați-vă bine fața, mâinile și orice parte a pielii expusă după utilizare.

P270 – A nu mânca, bea sau fuma în timpul utilizării produsului.

P330 – Clătiți gura.

P501 – Eliminați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.

P260 – Nu inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-ul.

P280 – Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/ecipament de protecție a ochilor/ecipament de protecție a feței.

P301 + P330 + P331 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Clătiți gura. NU provocați vomă.

P303 + P361 + P353 – ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau cu părul): Scoateți imediat toate hainele contaminate. Clătiți pielea cu apă [sau faceți duș].

P304 + P340 – ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație.

P305 + P351 + P338 – ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de câteva minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face ușor. Continuați să clătiți.

P310 – Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic.

P321 – Tratament specific (a se vedea instrucțiunile suplimentare de prim ajutor de pe etichetă).

P363 – Spălați îmbrăcăminte contaminată înainte de reutilizare.

P405 – A se depozita sub cheie.

Cerințe privind păstrarea și manipularea reactivilor

A. Tabelul următor prezintă condițiile de păstrare și stabilitatea pentru reactivi, controale și calibrator.

Reactiv	Păstrare în stare nedeschisă	Kit deschis (reconstituit)	
		Păstrare	Stabilitate
Reactiv de amplificare qHBV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire pentru amplificare qHBV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv enzimatic qHBV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire enzimatică qHBV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv promotor qHBV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire pentru promotor qHBV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv de captare a țintei qHBV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
qHBV PCAL (calibrator pozitiv)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qHBV NC CONTROL – (control negativ)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qHBV LPC CONTROL + (control slab pozitiv)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qHBV HPC CONTROL + (control puternic pozitiv)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
Reactiv de amplificare a țintei qHBV	Între 15 °C și 30 °C	Între 15 °C și 30 °C	30 de zile ^a

^a La scoaterea reactivilor din sistemul Panther, aceștia trebuie readuși imediat la temperaturile corespunzătoare de păstrare.

- B. Eliminați orice reactivi reconstituiți, reactivul de captare a țintei (TCR) și reactivul de amplificare a țintei (TER) nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- C. Reactivii păstrați pe sistemul Panther au o stabilitate de 72 de ore în cadrul sistemului. Reactivii pot fi încărcăți în sistemul Panther de până la 8 ori. Sistemul Panther înregistrează fiecare încărcare a reactivilor.
- D. După decongelarea calibratorului, soluția trebuie să fie limpede, adică să nu fie tulbure și să nu prezinte precipitate. Asigurați-vă că precipitatele sunt dizolvate. Nu utilizați calibratorul în prezența gelificării, precipitatului sau aspectului tulbure.
- E. Reactivul promotor și reactivul reconstituit al promotorului sunt fotosensibili. Protejați acești reactivi împotriva luminii în timpul păstrării și al pregătirii pentru utilizare.
- F. Reactivul de amplificare a țintei qHBV trebuie să fie la o temperatură cuprinsă între 15 și 30 °C înainte de utilizare.

Recoltarea și păstrarea probelor

Notă: Manipulați toate probele ca și cum ar conține agenți potențial infecțioși. Utilizați precauțiile universale.

Notă: Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a probelor. De exemplu, eliminați materialul utilizat fără a-l trece pe deasupra tuburilor deschise.

Notă: Pentru păstrare se recomandă doar tuburi secundare din plastic.

Pot fi utilizate probe de sânge integral, recoltate în următoarele tuburi de sticlă sau plastic:

- Tuburile care conțin acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) sau soluții anticoagulante citrat dextroză acide (ACD)
- Tuburi pentru pregătirea plasmei
- Tuburi pentru ser
- Tuburi separatoare de ser

Pentru ser, permiteți formarea cheagului înainte de o procesare ulterioară.

A. Recoltarea probelor

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C timp de până la 24 de ore, iar plasma trebuie să fie separată prin centrifugare într-un tub primar înainte de procesare. Separați plasma sau serul de globulele roșii, în conformitate cu instrucțiunile producătorului pentru tubul utilizat. Plasma sau serul pot fi testate pe sistemul Panther într-un tub primar sau transferate într-un tub secundar, cum ar fi tubul pentru părți alicote din probe Aptima®. Pentru a obține volumul de reacție de 500 µl, volumul minim de plasmă sau ser pentru tuburile de recoltare primare este de maximum 1200 µl, iar pentru tuburile secundare, volumul minim este de 700 µl. Tabelul următor identifică cerințele de volum mort pentru fiecare tip de tub primar și secundar.

Tub (dimensiune și tip)	Volum mort pe Panther
Tub pentru părți alicote din probă (SAT) Aptima	0,2 ml
12 x 75 mm	0,5 ml
13 x 100 mm	0,5 ml
13 x 100 mm cu gel	0,3 ml
16 x 100 mm cu gel	0,7 ml

Dacă nu sunt testate imediat, plasma și serul pot fi păstrate în conformitate cu specificațiile de mai jos. Dacă sunt transferate în SAT sau într-un tub secundar, plasma sau serul pot fi congelate la -20 °C. Nu depășiți 3 cicluri de congelare-decongelare. Nu congelați probele în EDTA, ACD sau în tuburile de recoltare primare pentru ser.

B. Condiții de păstrare a probelor

1. Probe de plasmă în EDTA și ACD

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la recoltarea probei. Ulterior, plasma poate fi păstrată în una dintre următoarele condiții:

- În tubul de recoltare primar sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 30 °C timp de până la 24 de ore,
- În tubul de recoltare primar sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C pentru până la 5 zile, sau
- În tubul secundar la o temperatură de -20 °C timp de până la 60 de zile.

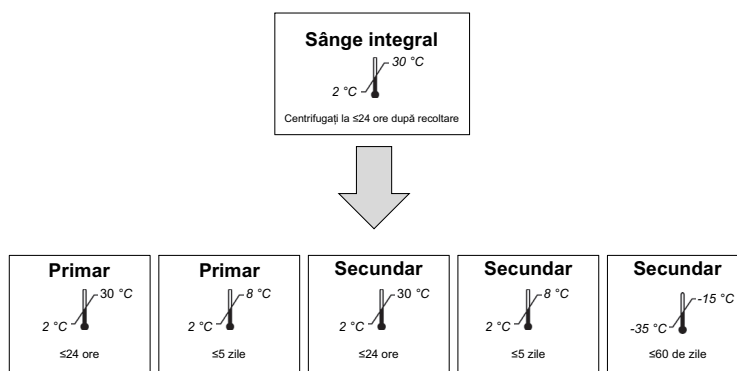


Figura 1. Condiții de păstrare pentru tuburile cu EDTA/ACD

2. Probe PPT

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la recoltarea probei. Ulterior, plasma poate fi păstrată în una dintre următoarele condiții:

- În PPT sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 și 30 °C timp de până la 24 de ore,
- În PPT sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C timp de până la 5 zile sau
- În PPT sau în tubul secundar la o temperatură de -20 °C timp de până la 60 de zile.

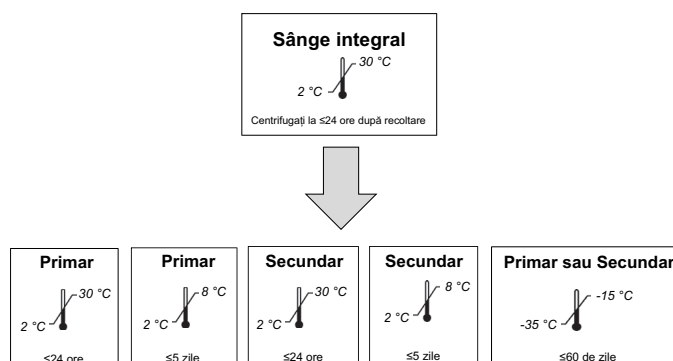


Figura 2. Condiții de păstrare pentru PPT

3. Probe în tuburi pentru ser

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la recoltarea probei. Ulterior, serul poate fi păstrat în una dintre următoarele condiții:

- În tubul pentru ser sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 și 30 °C timp de până la 24 de ore,
- În tubul pentru ser sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C timp de până la 5 zile sau
- În tubul secundar la o temperatură de -20 °C timp de până la 60 de zile.

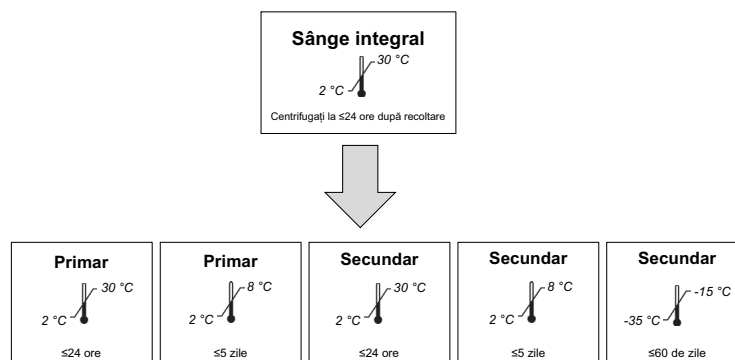


Figura 3. Condiții de păstrare pentru tuburile pentru ser

4. Probe SST

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la recoltarea probei. Ulterior, serul poate fi păstrat în una dintre următoarele condiții:

- În SST sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 și 30 °C timp de până la 24 de ore,
- În SST sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C timp de până la 5 zile sau
- În SST sau în tubul secundar la o temperatură de -20 °C timp de până la 60 de zile.

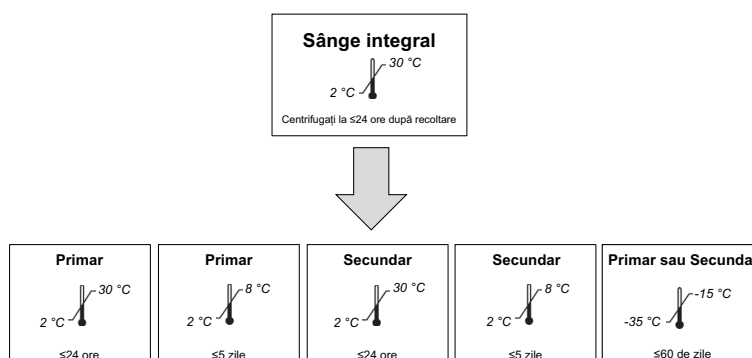


Figura 4. Condiții de păstrare pentru SST

C. Păstrare în stare congelată pe termen lung

Probele de plasmă sau de ser pot fi păstrate la -70 °C timp de până la 60 de zile în SAT.

D. Diluarea probelor de plasmă și ser

Probele de plasmă și ser pot fi diluate în SAT sau într-un tub secundar pentru testare pe sistemul Panther. Consultați *Procedura de testare cu sistemul Panther*, pasul E.5 de mai jos pentru mai multe informații.

Notă: Dacă o probă este diluată, aceasta trebuie testată imediat după diluare. Nu congelați o probă diluată.

Probe pe sistemul Panther

Probele pot fi lăsate pe sistemul Panther, fără capac, timp de până la 8 ore. Probele pot fi scoase din sistemul Panther și testate, atât timp cât timpul total pe sistem nu depășește 8 ore înainte de pipetarea probei prin intermediul sistemului Panther.

Transportul probelor

Mențineți condițiile de păstrare a probelor descrise în *Recoltarea și păstrarea probelor*.

Notă: Probele trebuie expediate în conformitate cu reglementările naționale, internaționale și regionale aplicabile privind transportul.

Sistemul Panther

Reactivii pentru testul Aptima HBV Quant sunt enumerați mai jos pentru sistemul Panther. De asemenea, sunt enumerate și simbolurile de identificare a reactivilor, în dreptul numelui reactivului.

Reactivi și materiale furnizate

Kit de teste Aptima HBV Quant, 100 de teste (nr. cat. PRD-03424)

(1 cutie cu test, 1 kit calibrator, 1 kit controale și 1 cutie ce conține un reactiv de amplificare a țintei)

Pot fi comandate separat calibratoare și controale suplimentare. Consultați mai jos numerele de catalog individuale.

Cutie teste Aptima HBV Quant

(păstrați între 2 °C și 8 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
A	Reactiv de amplificare qHBV <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
E	Reactiv enzimatic qHBV <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES.</i>	1 flacon
PRO	Reactiv promotor qHBV <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
AR	Soluție de reconstituire pentru amplificare qHBV <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Soluție de reconstituire enzimatică qHBV <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Soluție de reconstituire pentru promotor qHBV <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	Reactiv de captare a țintei qHBV <i>Acizi nucleici într-o soluție salină tamponată conținând faza solidă, acizi nucleici neinfecțioși și calibrator intern.</i>	1 x 72,0 ml
	Manșoane pentru reconstituire	3
	Fișă cu codurile de bare ale lotului principal	1 fișă

Kit calibratori Aptima HBV Quant (nr. cat. PRD-03425)

(păstrați între -15 °C și -35 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
PCAL	Calibrator pozitiv qHBV <i>ADN plasmidă în soluție tamponată</i>	5 x 2,5 ml
	Etichetă cu coduri de bare pentru calibrator	—

Kit controale Aptima HBV Quant (nr. cat. PRD-03426)
(păstrați între -15 °C și -35 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
NC	Control negativ qHBV <i>Plasmă umană defibrinată negativă HBV conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
LPC	Control slab pozitiv qHBV <i>Plasmă inactivată pozitivă la HBV în plasmă umană defibrinată conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
HPC	Control puternic pozitiv qHBV <i>Plasmă inactivată pozitivă la HBV în plasmă umană defibrinată conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
	Etichetă cu coduri de bare pentru control	—

Cutie de reactiv de amplificare a țintei Aptima HBV Quant
(păstrați între 15 °C și 30 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
TER	Reactiv de amplificare a țintei qHBV <i>O soluție concentrată de hidroxid de litiu</i>	1 x 46,0 ml

Materiale necesare, dar disponibile separat

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

Material	Nr. cat.
Sistem Panther™	303095
Sistem Panther Fusion™	PRD-04172
Sistem Panther™, Lichid continuu și reziduuri (Panther Plus)	PRD-06067
Kit calibratoare Aptima® HBV Quant	PRD-03425
Kit controale Aptima® HBV Quant	PRD-03426
Kit de rulare Panther pentru teste în timp real (numai pentru teste în timp real)	PRD-03455 (5.000 de teste)
Kit de lichide pentru testul Aptima® (cunoscut și drept Kit de lichide universale) <i>conține soluție de spălare Aptima®, soluție tampon Aptima® pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima®</i>	303014 (1.000 de teste)
Unități multitub (MTU-uri)	104772-02
Kit de pungi pentru reziduuri Panther™	902731
Capac pentru coș de reziduuri Panther™	504405
Sau Kit de rulare pentru sistemul Panther™ <i>(la rularea testelor TMA nedesfășurate în timp real, în paralel cu testele TMA în timp real)</i> <i>conține MTU, pungi pentru reziduuri, capace pentru coșuri de reziduuri, auto detect și lichide pentru test</i>	303096 (5.000 de teste)

Material	Nr. cat.
Vârfuri, 1000 µl conductive, detectoare de lichid	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate regiunile. Pentru informații specifice regiunii, contactați reprezentantul.</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Înălțitor, soluție hipoclorit de sodiu între 5% și 8,25% (între 0,7 M și 1,16 M)	—
Mănuși de unică folosință, fără pudră	—
Capace nepenetrabile de schimb	103036A
Capace de schimb pentru reactivi	
<i>Flacoane de reconstituire a reactivului de amplificare, enzimatic și promotor</i>	CL0041 (100 de capace)
<i>Flacon TCR</i>	CL0040 (100 de capace)
<i>Flacon TER</i>	501604 (100 de capace)
Huse câptușite cu plastic pentru masa de lucru din laborator	—
Șervețele care nu lasă scame	—
Pipetă automată	—
Vârfuri	—
Opțiuni pentru tubul de recoltare primar:	
13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Centrifugă	—
Agitator vortex	—

Materiale opționale

Material	Nr. cat.
Opțiuni pentru tuburi secundare:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
<i>Aptima® Tuburi pentru alicote de probe (SAT) (ambalaj cu 100 bucăți)</i>	FAB-18184
Capac pentru tub de transport (ambalaj cu 100 de bucăți)	504415
<i>capac pentru SAT</i>	
Diluant pentru probe Aptima®	PRD-03003
Kit de diluant pentru probe Aptima®	PRD-03478
<i>conține diluant pentru probe, 100 SAT și 100 de capace</i>	
Pipete de transfer	—
Bețișoare cu vârf de vată	—
Agitator oscilant pentru tuburi	PRD-03488

Procedura de testare cu sistemul Panther

Notă: Consultați Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion pentru informații de procedură suplimentare.

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi preparați reactivii. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu de 2,5% până la 3,5% (0,35 M – 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin 1 minut, iar apoi clătiți cu apă deionizată (DI). Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața mesei de lucru din laborator cu huse curate, absorbante, căptușite cu plastic.
2. Curățați o suprafață de lucru separată, unde vor fi preparate probele. Utilizați procedura descrisă mai sus (pasul A.1).
3. Curățați toate pipetele automate. Utilizați procedura de curățare descrisă mai sus (pasul A.1).

B. Prepararea calibratorului și a controalelor

Lăsați calibratorul și controalele să ajungă la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C înainte de procesare, după cum urmează:

1. Scoateți calibratorul și controalele din locul de păstrare (între -15 °C și -35 °C) și plasați-le la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. Pe tot parcursul procesului de decongelare, răsturnați ușor fiecare tub pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

Opțiune. Tuburile pentru calibrator și controale pot fi plasate pe un agitator oscilant pentru tuburi, pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

Notă: Evitați crearea de spumă excesivă la răsturnarea calibratorului și a controalelor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

2. După ce conținutul tubului s-a decongelat, uscați exteriorul tubului cu un șervețel de unică folosință, curat și uscat.
3. Pentru a preveni contaminarea, nu deschideți tuburile în acest moment.

C. Reconstituirea/pregătirea reactivului dintr-un kit nou

Notă: Reconstituirea reactivilor trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități pe sistemul Panther.

1. Pentru pregătirea TCR, procedați după cum urmează:
 - a. Scoateți TCR din locul de păstrare (2 °C – 8 °C). Verificați numărul de lot de pe flaconul cu TCR, pentru a vă asigura că acesta se potrivește cu numărul de lot de pe fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
 - b. Agitați imediat flaconul cu TCR de 10 ori, viguros. Lăsați flaconul cu TCR să se încălzească timp de minimum 45 de minute, pentru a rămâne la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. În această perioadă, rotiți și răsturnați flaconul cu TCR timp de cel puțin 10 minute.

Opțiune. Flaconul TCR poate fi pregătit pe un agitator oscilant pentru tuburi, urmând instrucțiunile de mai jos: Îndepărtați TCR din locul de păstrare (între 2 °C și 8 °C) și agitați imediat viguros de 10 ori. Plasați flaconul cu TCR pe un agitator oscilant pentru tuburi și lăsați TCR să se încălzească timp de minimum 45 de minute, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

- c. Asigurați-vă că tot precipitatul este în soluție și că particulele magnetice sunt suspendate înainte de utilizare.
2. Pentru reconstituirea reactivilor de amplificare, enzimatici și promotori, efectuați următoarele acțiuni:
 - a. Scoateți reactivii liofilizați și soluțiile de reconstituire corespunzătoare din locul de păstrare (între 2 °C și 8 °C). Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia.

- b. Asigurați-vă că soluția de reconstituire și reactivul liofilizat au etichete de aceeași culoare. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați.
 - i. Deschideți flaconul de reactiv liofilizat scoțând garnitura metalică și dopul din cauciuc.
 - ii. Introduceți cu fermitate capătul crestă al manșonului de reconstituire (negru) pe flacon (Figura 5, Pasul 1).
 - iii. Deschideți sticla cu soluție de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată și protejată.
 - iv. Plasați flaconul cu soluție de reconstituire pe o suprafață stabilă (de exemplu, masa de lucru). Apoi răsturnați flaconul de reactiv liofilizat peste flaconul cu soluție de reconstituire și fixați bine manșonul pe flaconul cu soluție de reconstituire (Figura 5, Pasul 2).
 - v. Răsturnați lent flacoanele asamblate (flacon atașat la flaconul cu soluție) pentru a permite scurgerea soluției în flaconul din sticlă (Figura 5, Pasul 3).
 - vi. Ridicați flacoanele asamblate și rotiți-le timp de minimum 10 secunde (Figura 5, Pasul 4).
 - vii. Așteptați cel puțin 30 de minute pentru ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție.
 - viii. După pătrunderea reactivului liofilizat în soluție, rotiți ansamblul de flacoane timp de cel puțin 10 secunde și apoi oscilați ușor soluția în flaconul din sticlă înainte și înapoi, pentru o amestecare temeinică.
- c. Înclinați lent, din nou, ansamblul de flacoane, pentru a permite ca toată soluția să se scurgă înapoi în flaconul cu soluție de reconstituire (Figura 5, Pasul 5).
- d. Scoateți cu atenție manșonul de reconstituire și flaconul din sticlă (Figura 5, Pasul 6).
- e. Puneți la loc capacul pe flacon. Înregistrați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 5, Pasul 7).
- f. Aruncați manșonul de reconstituire și flaconul din sticlă (Figura 5, Pasul 8).

Avertisment: Evitați crearea de spumă excesivă în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

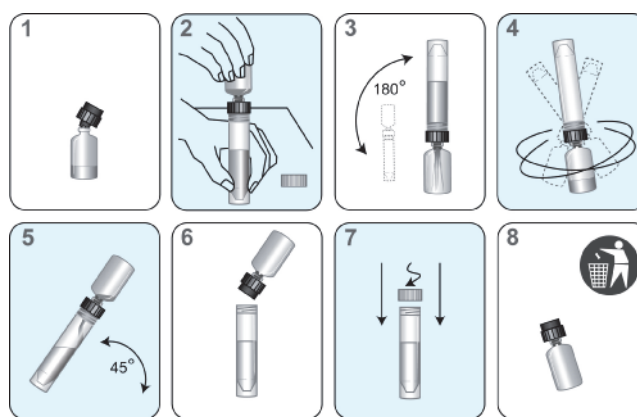


Figura 5. Procesul de reconstituire a reactivilor

3. Scoateți reactivul de amplificare a țintei qHBV din locul de păstrare (între 15 și 30 °C). Înregistrați inițialele operatorului și data deschiderii pe etichetă. Verificați numărul de lot de pe flaconul TER, pentru a vă asigura că se potrivește cu numărul de lot de pe fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
- D. Prepararea reactivului pentru reactivi preparați anterior
1. Scoateți reactivii preparați anterior din locul de păstrare (2 °C – 8 °C). Reactivii de amplificare, enzimatici și ai probei, precum și TCR preparați anterior trebuie să atingă 15 °C până la 30 °C înainte de începerea testului.

2. Scoateți TER din locul de păstrare (între 15 și 30 °C).
3. Pentru TCR-ul preparat anterior, parcurgeți pasul C.1 de mai sus, înainte de încărcarea pe sistem.
4. Rotiți și răsturnați reactivii de amplificare, enzimatici și promotori pentru o amestecare temeinică, înainte de încărcarea acestora pe sistem. Evitați crearea de spumă excesivă în timpul răsturnării reactivilor.

Opțiune: Reagenții pregătiți anterior pot fi pregătiți pe agitator oscilant pentru tuburi urmând aceste instrucțiuni: Scoateți reagenții din spațiul de depozitare (2°C–8°C). Așezați reagenții pe agitatorul oscilant pentru tuburi și lăsați-i la 15°C–30°C să se încălzească timp de cel puțin 30 de minute.

5. Nu umpleți sticlele cu reactiv până la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge flacoanele care au fost umplute până la refuz.

E. Manipularea probelor

1. Asigurați-vă că probele procesate din tuburile primare sau probele nediluate de plasmă din tuburile secundare au fost păstrate în mod corespunzător, conform *Recoltarea probelor*.
2. Asigurați-vă că probele congelate sunt decongelate complet. Agitați speciamele decongelate pe vortex timp de 3 – 5 secunde, pentru o amestecare temeinică.
3. Lăsați probele să ajungă la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C, înainte de procesare. Consultați *Probe pe sistemul Panther* pentru informații suplimentare de încărcare pe sistem.
4. Asigurați-vă că fiecare tub de recoltare primar conține până la 1200 µl de probă sau fiecare SAT conține cel puțin 700 µl de probă. Consultați tabelul furnizat în *Recoltarea probelor* pentru a identifica cerințele de volum mort pentru fiecare tip de tub primar și secundar. Dacă este necesară diluarea probei, consultați pasul E.5 de mai jos pentru informații suplimentare.
5. Diluați o probă de plasmă sau de ser 1:3 într-un SAT sau 1:100 într-un tub secundar.

O probă poate fi diluată într-un tub secundar pentru testare pe sistemul Panther.

Notă: Dacă o probă este diluată, aceasta trebuie testată imediat după diluare.

a. Diluarea probelor cu volum redus

Volumul probelor poate fi mărit până la volumul minim necesar (700 µl) utilizând diluantul pentru probe Aptima. Probele cu cel puțin 240 µl pot fi diluate cu două părți diluant pentru probe (1:3), după cum urmează:

- i. Plasați 240 µl de probă în SAT.
- ii. Adăugați 480 µl diluant pentru probe Aptima.
- iii. Acoperiți tubul cu un capac.
- iv. Răsturnați ușor de 5 ori pentru amestecare.

Probele diluate 1:3 pot fi testate utilizând opțiunea 1:3 pe sistemul Panther (consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* pentru mai multe informații). Software-ul va raporta automat rezultatul curat, prin aplicarea factorului de diluție. Aceste probe vor fi marcate ca probe diluate.

b. Diluarea probelor cu titru mare

Dacă rezultatul unei probe depășește limita superioară de cuantificare (ULoQ), acesta poate fi diluat cu 99 părți de diluant pentru probe Aptima (1:100), după cum urmează:

- i. Plasați 30 µl de probă în SAT sau într-un tub secundar.
- ii. Adăugați 2970 µl diluant pentru probe Aptima.
- iii. Acoperiți tubul cu un capac.
- iv. Răsturnați ușor de 5 ori pentru amestecare.

Probele diluate 1:100 pot fi testate utilizând opțiunea 1:100 pe sistemul Panther (consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* pentru mai multe informații). Software-ul va raporta automat rezultatul curat, prin aplicarea factorului de diluție. Aceste probe vor fi marcate ca probe diluate.

Notă: Pentru probele diluate cu concentrații nete mai mari decât ULoQ, rezultatele vor fi raportate utilizând notația științifică.

6. Imediat înainte de încărcarea probelor într-un stativ pentru probe, centrifugați fiecare probă la 1000 – 3000 g timp de 10 minute. Nu scoateți capacele. Bulele din tub pot compromite funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther. Consultați *Pregătirea sistemului*, pasul F.2 de mai jos, pentru informații despre încărcarea pe stativ și scoaterea capacelor.

F. Pregătirea sistemului

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion și *Note procedurale*. Asigurați-vă că sunt utilizate stative de reactivi și adaptoare TCR de dimensiuni adecvate.
2. Încărcați probele în stativul pentru probe. Parcurgeți pașii următori pentru fiecare tub pentru probe (probă și, atunci când este necesar, calibrator și controale):

- a. Desfaceți capacul unui tub pentru probe, dar încă nu îl scoateți.

Notă: Aveți grijă în special să evitați contaminarea prin răspândirea aerosolilor. Desfaceți ușor capacele de pe probe.

- b. Încărcați tubul pentru probe în stativul pentru probe.
- c. Repetați pașii 2.a și 2.b pentru fiecare probă rămasă.
- d. După încărcarea probelor în stativul pentru probe, scoateți și aruncați capacul fiecărui tub pentru probe dintr-un stativ pentru probe. Pentru a evita contaminarea, nu treceți niciun capac pe deasupra altor stative pentru probe sau tuburi pentru probe.
- e. Dacă este necesar, utilizați o pipetă de transfer de unică folosință nouă, pentru eliminarea oricăror bule sau a spumei.
- f. După îndepărtarea ultimului capac, încărcați stativul pentru probe în compartimentul de probe.

Notă: Dacă rulați simultan teste și tipuri de probe diferite, securizați dispozitivul de fixare a probelor înainte de încărcarea stativului pentru probe în compartimentul de probe.

- g. Repetați pașii de la 2.a până la 2.f pentru următorul stativ pentru probe.

Note procedurale

A. Calibrator și controale

1. Calibratorul pozitiv qHBV, tuburile cu control slab pozitiv qHBV, control puternic pozitiv qHBV și control negativ qHBV pot fi încărcate în orice poziție din stativul pentru probe și în orice canal pentru compartimentul de probe pe sistemul Panther. Pipetarea probei va începe în momentul în care este îndeplinită una dintre cele două condiții de mai jos:
 - a. Calibratorul și controalele sunt procesate în prezent de către sistem.
 - b. Pe sistem sunt înregistrate rezultate valide pentru calibrator și control.
2. De îndată ce tuburile pentru calibrator și tuburile pentru control au fost pipetate și sunt în curs de procesare pentru un anumit kit de reactivi al testului Aptima HBV Quant, probele pot fi testate cu kitul asociat și reconstituit timp de maxim 24 de ore, **cu excepția cazului în care:**
 - a. Rezultatele calibratorului sau ale controalelor sunt nevalide.
 - b. Trusa de reactivi de testare asociată este îndepărtată din sistem.
 - c. Trusa cu reactivi de testare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Calibratorul și fiecare tub de control pot fi utilizate o singură dată. Încercările de a folosi tubul de mai multe ori pot genera erori de procesare.

B. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactivi, pudra în exces pe anumite mănuși poate cauza contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

Controlul calității

Un rezultat al unei rulări sau al unei probe poate fi invalidat de către un operator dacă sunt observate și documentate dificultăți de ordin tehnic, legate de operator sau instrument pe parcursul efectuării testului. În acest caz, probele trebuie re-testate.

Calibrarea testului

Pentru generarea unor rezultate valide, trebuie finalizată o calibrare a testului. Un singur calibrator pozitiv este rulat în triplicat, de fiecare dată când un kit de reactivi este încărcat pe sistemul Panther. Odată stabilită, calibrarea este valabilă până la 24 de ore. Software-ul sistemului Panther alertează operatorul atunci când este necesară o calibrare. Operatorul scanează un coeficient de calibrare găsit în fișa cu codurile de bare ale lotului principal, furnizată cu fiecare kit de reactivi.

În timpul procesării, criteriile de acceptare a calibratorului sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Dacă sunt valabile mai puțin de două replicare ale calibratorului, software-ul invalidează automat rularea. Probele din orice rulare invalidată trebuie re-testate folosind un calibrator proaspăt preparat și controale proaspăt preparate.

Controale negative și pozitive

Pentru generarea unor rezultate valide, trebuie testat un kit de controale ale testului. O replicare a controlului negativ, a controlului slab pozitiv și a controlului puternic pozitiv trebuie testate de fiecare dată când un kit de reactivi este încărcat pe sistemul Panther. Odată stabilite, controalele sunt valabile până la 24 de ore. Software-ul sistemului Panther alertează operatorul atunci când sunt necesare controale.

În timpul procesării, criteriile de acceptare a controalelor sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Pentru a genera rezultate valide, controlul negativ trebuie să obțină un rezultat „Nedetectat”, iar controalele pozitive trebuie să obțină rezultate care să se încadreze în parametrii predefiniți (țintă nominală LPC: $2,7 \log_{10}$ UI/ml, țintă nominală HPC: $4,6 \log_{10}$ UI/ml. Dacă oricare dintre controale are un rezultat nevalid, software-ul invalidează automat rularea. Probele din orice rulare invalidată trebuie re-testate folosind un calibrator proaspăt preparat și controale proaspăt preparate.

Calibrator intern/control intern

Fiecare probă conține un calibrator intern/un control intern (IC). În timpul procesării, criteriile de acceptabilitate IC sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Dacă un rezultat IC este nevalid, rezultatul probei este invalidat. Fiecare probă cu un rezultat IC nevalid trebuie re-testată pentru a se obține un rezultat valid.

Software-ul sistemului Panther este conceput pentru a verifica cu exactitate procesele, atunci când procedurile sunt efectuate în conformitate cu instrucțiunile din acest prospect și din *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion*.

Interpretarea rezultatelor

Sistemul Panther determină automat concentrația de ADN HBV pentru probe și controale, prin compararea rezultatelor cu o curbă de calibrare. Concentrațiile de ADN VHB sunt raportate în UI/ml și $\log_{10}$ UI/ml. Interpretarea rezultatelor este oferită în Tabelul 1. Dacă este utilizată opțiunea de diluție, sistemul Panther calculează automat concentrația ADN-ului HBV pentru proba pură prin înmulțirea concentrației diluate cu factorul de diluție, iar probele diluate vor fi marcate ca diluate.

Notă: Pentru probele diluate, rezultatele enumerate ca „Not Detected” („Nedetectat”) sau „<10 detected” („Detectat <10”) pot fi generate prin diluarea unei probe cu o concentrație mai mare, dar apropiată de LoD (limita de detecție) sau LLoQ (limita inferioară de cuantificare). Se recomandă recoltarea și testarea unui alte probe pure, dacă nu se obține un rezultat cantitativ.

Tabelul 1: Interpretarea rezultatelor

Rezultatul raportat al testului Aptima HBV Quant		Interpretare
UI/ml	$\log_{10}$ UI/ml ^a	
Nedetectat	Nedetectat	ADN HBV nedetectat.
<10 detectat	<1,00	ADN-ul HBV este detectat, dar la un nivel sub LLoQ (limita inferioară de cuantificare).
de la 10 la 1.000.000.000	de la 1,00 la 9,00	Concentrația de ADN HBV se încadrează în intervalul liniar cuprins între 10 și 1.000.000.000 UI/ml.
>1.000.000.000	>9,00	Concentrația de ADN HBV este mai mare decât ULoQ.
Nevalid ^b	Nevalid ^b	Eroare indicată la generarea rezultatului. Proba trebuie re-testată.

^a Valoarea este redusă la două zecimale.

^b Rezultatele nevalide sunt afișate cu font de culoare albastră.

Pentru probele diluate cu concentrații nete mai mari decât ULoQ, rezultatele vor fi raportate utilizând notația științifică.

Criteriile de acceptare pentru fiecare dintre controalele testului Aptima HBV Quant sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos.

Notă: Intervalul de recuperare enumerat mai jos se modifică în funcție de valoarea atribuită fiecărui lot specific. Consultați concentrația atribuită listată pe fișa de coduri de bare pentru controale furnizată cu fiecare cutie de controale.

Tabelul 2: Criterii de acceptare pentru intervalul de recuperare pentru controalele testului Aptima HBV Quant

Componentă	Interval de recuperare pentru rulări valide
Control negativ	n/a
Control slab pozitiv	+/-0,55 $\log_{10}$ UI/ml
Control puternic pozitiv	+/- 0,5 $\log_{10}$ UI/ml

Limitări

- A. Utilizarea acestui test este limitată la personalul care a fost instruit în vederea procedurii. Nerespectarea instrucțiunilor furnizate în acest prospect poate conduce la rezultate eronate.
- B. Rezultatele fiabile depind de recoltarea, transportul, păstrarea și procesarea adecvată a probelor.

Performanțe analitice

Limita de detecție utilizând AI 3-lea standard internațional al OMS

Limita de detecție (LoD) a testului este definită ca fiind concentrația de ADN HBV care este detectată la o probabilitate de minimum 95%, în conformitate cu CLSI EP17-A2.¹¹

Valoarea LoD a fost determinată prin testarea panelurilor din AI treilea standard internațional al OMS pentru ADN-ul virusului hepatitic B (NIBSC 10/264, genotip A), diluate în plasmă umană și ser uman recoltate pe EDTA, negative pentru HBV. Un minim de 36 de replicări din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un număr minim de 108 replicări per diluție. Analiza probit a fost efectuată pentru a genera limitele de detecție previzionate de 95%. Valorile LoD sunt rezultatele lotului de reactivi cu limita de detecție previzionată maximă. LoD pentru testul Aptima HBV Quant utilizând AI treilea standard internațional al OMS este de 4,8 UI/ml pentru plasmă și de 5,9 UI/ml pentru ser.

Limita de detecție în cadrul genotipurilor HBV

LoD a fost determinată prin testarea diluțiilor de probe clinice pozitive la HBV pentru genotipurile A, B, C, D, E, F, G și H din plasma umană și serul uman negative pentru HBV. Concentrațiile au fost determinate utilizând un test aprobat. Un minim de 24 de replicări din fiecare membru al panelului au fost testate cu fiecare din cele două loturi de reactivi pentru un număr minim de 48 de replicări per membru al panelului. Analiza probit a fost efectuată pentru generarea limitelor de detecție previzionate 95%. Valorile LoD prezentate în Tabelul 3 sunt rezultatele lotului de reactivi cu limita de detecție prezisă maximă.

Tabelul 3: Limita de detecție (limita de detecție prezisă de 95%) pentru genotipurile de HBV utilizând probe clinice

Genotip	Concentrație (UI/ml)	
	Plasmă	Ser
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

Intervalul liniar

Intervalul liniar a fost stabilit prin testarea panelurilor cu virus HBV genotip A ($0,78 \log_{10}$ UI/ml până la $7,30 \log_{10}$ UI/ml) și a ADN-ului plasmidic ($5,30 \log_{10}$ UI/ml până la $9,18 \log_{10}$ UI/ml) diluate în plasmă umană și ser uman negativ pentru HBV, conform CLSI EP06-A.¹² Testul Aptima HBV Quant a demonstrat liniaritate pe întregul interval testat, cu o limită superioară de cuantificare (ULoQ) de $9 \log_{10}$ UI/ml, așa cum se arată în Figura 6.

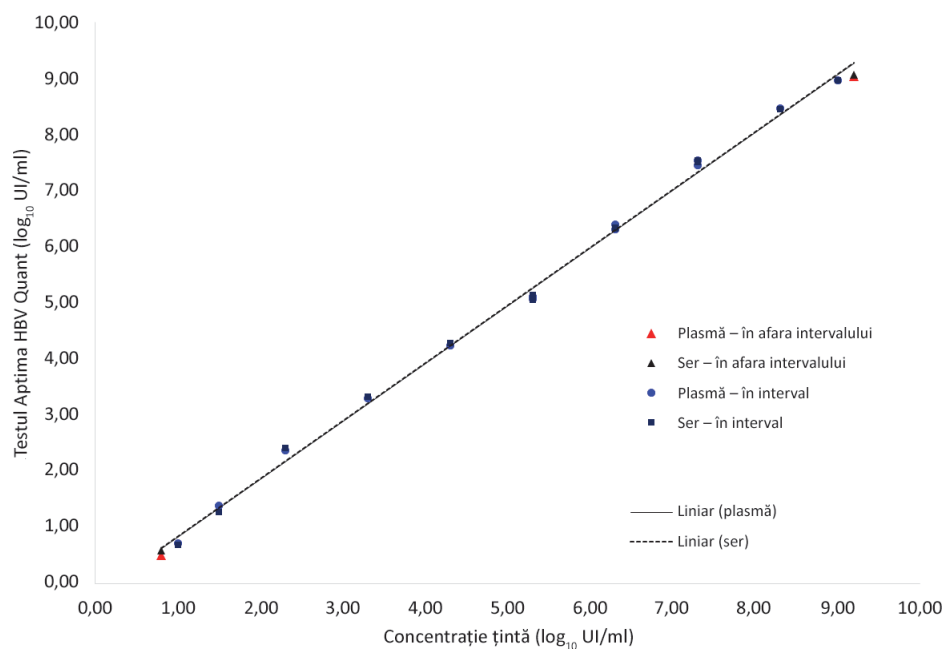


Figura 6. Liniaritatea în plasmă și în ser

Liniaritatea în cadrul genotipurilor HBV

Liniaritatea genotipurilor HBV a fost stabilită prin testarea probelor individuale pozitive clinic pentru genotipurile A, E, F, G și H și a panelurilor de referință OMS PEI 1 (PEI 5086/08) pentru genotipurile B, C și D. Virusul a fost utilizat pentru intervalul inferior al testului ($4 \log_{10}$ UI/ml și sub, pentru genotipurile A-G, $3 \log_{10}$ UI/ml și sub pentru genotipul H). Plasmida ADN a fost utilizată pentru intervalul superior, cu o suprapunere de $2 \log_{10}$. Diluțiile în plasma umană negativă au fost testate pentru toate genotipurile. Liniaritatea a fost demonstrată pe tot intervalul testat, pentru toate genotipurile testate așa cum se arată în Figura 7.

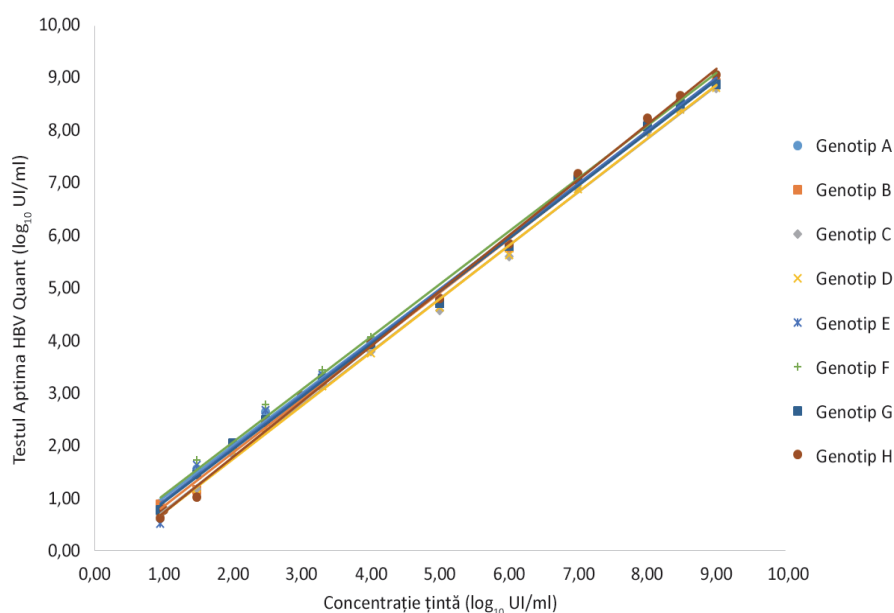


Figura 7. Intervalul liniar și liniaritatea (plasmă)

Limita inferioară de cuantificare utilizând Al 3-lea Standard internațional al OMS

Limita inferioară de cuantificare este definită drept cea mai joasă concentrație la care ADN-ul HBV este cuantificat fiabil cu o eroare totală conform CLSI EP17-A2.¹¹ Eroarea totală a fost estimată prin următoarele două metode:

Eroarea analitică totală (TAE) = |deviație| + 2SD și eroare totală (TE) = $\text{SQRT}(2) \times 2\text{SD}$.

Pentru a asigura acuratețea și precizia măsurătorilor, eroarea totală a testului Aptima HBV Quant a fost setată la $1 \log_{10}$ UI/ml (adică, la LLoQ, diferența dintre două măsurători mai mare de $1 \log_{10}$ UI/ml este semnificativă din punct de vedere statistic).

Valoarea LLoQ a fost determinată prin testarea panelurilor din Al treilea standard internațional al OMS pentru ADN-ul virusului hepatitic B (NIBSC 10/264, genotip A), diluate în plasmă umană și ser uman negativ pentru HBV. Un minim de patruzeci și cinci (45) de replicări din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un număr minim de 135 de replicări per diluție. Rezultatele pentru cele trei loturi de reactivi sunt prezentate în Tabelul 4 pentru plasmă și în Tabelul 5 pentru ser. Rezultatele pentru cele mai joase concentrații observate care îndeplinesc obiectivul de acuratețe ($\text{TE} \leq 1 \log_{10}$ UI/ml și $\text{TE} \leq 1 \log_{10}$ UI/ml) cu o detecție >95% și mai mari decât sau egale cu LoD sunt evidențiate în ambele tabele și rezumate în Tabelul 6.

Valoarea LLoQ calculată pentru al treilea Standard Internațional al OMS pentru ADN-ul virusului hepatitic B este de 6 UI/ml ($0,79 \log_{10}$ UI/ml) pentru plasmă și de 8 UI/ml ($0,88 \log_{10}$ UI/ml) pentru ser, care se bazează pe cea mai mare concentrație calculată pentru cele trei loturi de reactivi conform CLSI EP17-A2. LLoQ a fost stabilită pentru genotipuri (a se vedea *Limita inferioară de cuantificare în*

cadrul genotipurilor HBV). Aceste date privind genotipurile stabilesc LLoQ globală pentru test ca fiind 10 UI/ml.

Tabelul 4: Determinarea LLoQ utilizând cel de-al treilea Standard Internațional al OMS pentru HBV diluat în plasmă

Lot de reactiv	Aptima HBV Quant (UI/ml)	Aptima HBV Quant (Log ₁₀ UI/ml)	SD (Log ₁₀ UI/ml)	Eroare sistematică (Log ₁₀ UI/ml)	TE calculat (Log ₁₀ UI/ml)	TAE calculat (Log ₁₀ UI/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 = deviație standard.

Membrii panelului care au îndeplinit obiectivul de acuratețe ($TE \leq 1$ și $TAE \leq 1$), $> LoD$ și $> 95\%$ detecție pentru loturile de reactivi 1, 2 și 3 sunt evidențiați.

Tabelul 5: Determinarea LLoQ utilizând Al 3-ea standard internațional al OMS pentru HBV diluat în ser

Lot de reactiv	Aptima HBV Quant (UI/ml)	Aptima HBV Quant (Log ₁₀ UI/ml)	SD (Log ₁₀ UI/ml)	Eroare sistematică (Log ₁₀ UI/ml)	TE calculat (Log ₁₀ UI/ml)	TAE calculat (Log ₁₀ UI/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 = deviație standard.

Membrii panelului care au îndeplinit obiectivul de acuratețe ($TE \leq 1$ și $TAE \leq 1$), $> LoD$ și $> 95\%$ detecție pentru Loturile de reactivi 1, 2 și 3 sunt evidențiați.

Tabelul 6: Rezumat privind LLoQ calculată utilizând al treilea Standard Internațional al OMS pentru HBV

Lot de reactiv	LLoQ plasmă		LLoQ ser	
	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml
1	5	0,70	4	0,65
2	5	0,69	5	0,72
3	6	0,79	8	0,88

Limita inferioară de cuantificare în cadrul genotipurilor HBV

LLOQ a fost determinată prin testarea diluțiilor de probe clinice pozitive pentru HBV pentru genotipurile A, B, C, D, E, F, G și H din plasma umană și serul uman negative pentru HBV. Alocarea concentrației pentru probele clinice a fost determinată utilizând un test comparativ. Un total de 36 de replicări din fiecare membru al panelului au fost testate cu fiecare din cele două loturi de reactivi pentru un număr minim de 72 de replicări per membru al panelului. Rezultatele pentru cea mai mică concentrație observată care îndeplinește obiectivul de acuratețe ($TE \leq 1 \log_{10} \text{ UI/ml}$ și $TAE \leq 1 \log_{10} \text{ UI/ml}$) cu o detecție >95% pentru fiecare lot de reactiv sunt prezentate în Tabelul 7 pentru plasmă și Tabelul 8 pentru ser. Cea mai mare concentrație observată pentru loturile de reactiv pentru fiecare genotip este rezumată în Tabelul 9. Genotipul D din ser a avut cel mai mare LLOQ, de 9 UI/ml ($0,96 \log_{10} \text{ UI/ml}$). Aceasta a susținut LLOQ globală pentru test ca 10 UI/ml.

Tabelul 7: Determinarea LLOQ în cadrul genotipurilor HBV în plasmă

Genotip HBV	Lot de reactiv	Aptima HBV Quant ^a (UI/ml)	Aptima HBV Quant ^a ($\log_{10} \text{ UI/ml}$)	SD ($\log_{10} \text{ UI/ml}$)	Eroare sistematică ($\log_{10} \text{ UI/ml}$)	TE calculat ($\log_{10} \text{ UI/ml}$)	TAE calculat ($\log_{10} \text{ UI/ml}$)
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 = deviație standard.

^a Au fost rulate niveluri suplimentare, însă datele nu sunt raportate în tabel.

Tabelul 8: Determinarea LLoQ în cadrul genotipurilor HBV în ser

Genotip HBV	Lot de reactiv	Aptima HBV Quant ^a (UI/ml)	Aptima HBV Quant ^a (Log ₁₀ UI/ml)	SD (Log ₁₀ UI/ml)	Eroare sistematică (Log ₁₀ UI/ml)	TE calculat (Log ₁₀ UI/ml)	TAE calculat (Log ₁₀ UI/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 = deviație standard.

^a Au fost rulate niveluri suplimentare, însă datele nu sunt raportate în tabel.

Tabelul 9: Rezumat privind LLoQ în cadrul genotipurilor în plasmă și ser

Genotip	LLOQ plasmă		LLOQ ser	
	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	UI/ml	Log ₁₀ UI/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

Trasabilitatea conform celui de-al treilea standard internațional OMS

O serie de standarde secundare cu concentrații cunoscute au fost utilizate pe întreg parcursul dezvoltării și fabricării produsului, pentru stabilirea trasabilității conform standardului OMS. Concentrațiile testate pentru standardul OMS pentru VHB au fost între 2,0 și 4,0 $\log_{10}$ UI/ml, standardele secundare au variat în concentrație de la 2,4 la 8,4 $\log_{10}$ UI/ml. Controalele și calibratori testului Aptima HBV Quant au fost, de asemenea, testate alături de standardele secundare și de standardul OMS. Toate panelurile au prezentat rezultate similare și au fost distribuite liniar la nivelul intervalului liniar al testului, după cum se prezintă în Figura 8.

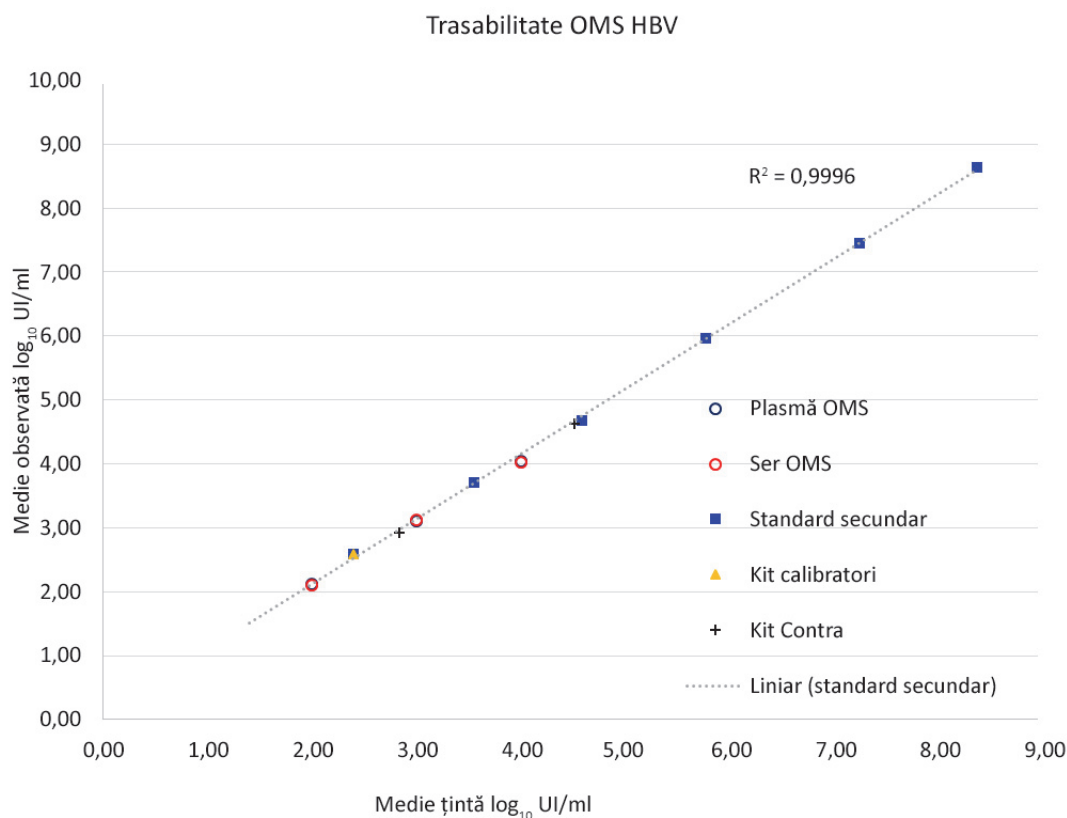


Figura 8. Trasabilitatea între concentrațiile conform celui de-al treilea standard OMS HBV și concentrația observată din testul Aptima HBV Quant

Precizie

Panelul de precizie Aptima HBV Quant a fost realizat prin diluarea genotipului A al virusului HBV și a plasmidei ADN-ului HBV în plasmă clinic negativă pentru HBV și ser clinic negativ pentru HBV (în fiecare matrice, cei patru membri cu cea mai mare concentrație au fost plasmidele ADN). Unsprezece membri ai panelului din fiecare matrice s-au înscris în intervalul testului (concentrații țintă de 1,30 $\log_{10}$ UI/ml – 8,90 $\log_{10}$ UI/ml) și au fost testate în trei replicări per rulare de către un operator, folosind trei loturi de reactivi pe un sistem Panther pe parcursul a trei zile, cu două rulări pe zi.

Tabelul 10 arată precizia rezultatelor testelor (în $\log_{10}$ UI/ml) între zile, între loturi, între rulări, în cadrul rulărilor și per total. Variabilitatea totală s-a datorat în principal măsurătorilor din cadrul rulării (adică erorii aleatorii).

Tabelul 10: Precizia testului Aptima HBV Quant

Matrice	Probă	N	Concentrație medie	Concentrație medie	Între loturi	Între loturi	Între zile	Între zile	Între rulări	Între rulări	În cadrul rulării	În cadrul rulării	Total	Total
			(IU/mL)	(log ₁₀ IU/mL)	AS	Log Normal CV (%)	AS	Log Normal CV (%)	AS	Log Normal CV (%)	AS	Log Normal CV (%)	AS	Log Normal CV (%)
Plasmă	Virus	34 ^a	32	1,21	0,07	16,2	0,07	16,2	0,05	11,7	0,28	71,8	0,28	78,2
		54	97	1,95	0,05	11,7	0,03	6,8	0,02	5,7	0,15	36,8	0,17	39,9
		54	1.474	3,16	0	1,0	0,02	3,8	0,02	4,8	0,07	15,6	0,07	16,8
		54	10.602	4,02	0,02	4,8	0,02	3,6	0,01	2,4	0,06	14,9	0,07	16,2
		54	429.428	5,63	0,03	6,7	0,01	2,7	0,01	2,4	0,06	14,1	0,07	16,1
	ADN plasmidic	54	652.103	5,8	0,06	14,2	0,01	3,4	0,01	2,0	0,06	13,1	0,09	19,8
	Virus	54	7.617.612	6,88	0,02	5,6	0,00	0,4	0,02	4,2	0,06	13,4	0,07	15,1
	ADN plasmidic	54	10.662.942	7,02	0,02	5,3	0,01	2,3	0,01	2,6	0,06	13,1	0,06	14,5
	Virus	54	89.149.358	7,95	0,01	3,4	0,01	2,7	0,01	1,6	0,04	9,7	0,05	10,8
	ADN plasmidic	54	103.400.000	8,01	0,04	9,4	0,02	3,7	0,01	2,1	0,05	12,0	0,07	15,9
		54	612.200.000	8,78	0,03	7,6	0,01	1,9	0,01	1,5	0,04	9,0	0,05	12,0
Ser	Virus	29 ^a	33	1,27	0,13	31,0	0,08	18,6	0,06	13,9	0,29	75,0	0,33	88,4
		54	88	1,92	0,05	11,2	0,02	4,8	0,02	5,5	0,12	29,1	0,14	32,3
		54	1	3,15	0,02	3,7	0,01	1,9	0,00	1,1	0,08	17,8	0,08	18,3
		54	8	3,89	0,02	4,8	0,01	2,6	0,01	2,1	0,06	13,4	0,06	14,6
		54	314	5,49	0,01	3,3	0,01	3,0	0,01	3,2	0,08	17,4	0,08	18,3
	ADN plasmidic	54	599	5,77	0,04	8,5	0,01	2,5	0,01	2,5	0,06	14,7	0,08	17,4
	Virus	54	7.011.440	6,84	0,02	3,5	0,01	3,2	0,01	3,3	0,07	16,9	0,08	17,9
	ADN plasmidic	54	8.845.332	6,94	0,05	11,9	0,01	2,2	0,01	2,2	0,05	12,2	0,07	17,4
	Virus	54	70.350.774	7,84	0,03	6,3	0,02	3,5	0,02	4,4	0,06	14,4	0,07	16,7
	ADN plasmidic	53 ^b	122.800.000	8,08	0,04	9,9	0,01	2,2	0,01	1,8	0,04	10,4	0,06	14,6
		54	678.700.000	8,83	0,02	3,6	0,01	2,2	0,01	1,8	0,05	11,7	0,05	12,5

SD = deviație standard.

^aReplicate detectate cu rezultat cuantificabil, replicări totale detectate = 54.^bUn replicat a avut un rezultat nevalid.Log Normal CV(%) = $\sqrt{10^{(SD^2 * \ln(10)) - 1}} * 100$

Substanțe cu potențial de interferență

A fost evaluată sensibilitatea testului Aptima HBV Quant la interferența generată de nivelurile ridicate de substanțe endogene sau de medicamentele prescrise frecvent la persoanele infectate cu HBV. Au fost testate probele de plasmă negative pentru HBV îmbogățite cu HBV la concentrații de aproximativ 30 UI/ml ($1,48 \log_{10}$ UI/ml) și 20.000 UI/ml ($4,30 \log_{10}$ UI/ml).

Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului în prezența albuminei (90 mg/ml), a hemoglobinei (5 mg/ml), a trigliceridelor (30 mg/ml) sau a bilirubinei neconjugate (0,2 mg/ml).

Probe clinice de plasmă de la pacienții cu niveluri ridicate de substanțe definite sau de la pacienții suferind de boli, zece probe pentru fiecare substanță, enumerate în Tabelul 11 au fost testate cu testul Aptima HBV Quant. Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului.

Tabelul 11: Tipuri de probe clinice testate

Tipuri de probe clinice	
1	Anticorp antinuclear (ANA)
2	Factor reumatoid (RF)
3	Ciroză alcoolică (AC)
4	Hepatită alcoolică
5	Hepatită non-alcoolică
6	Hepatită autoimună
7	Alanin aminotransferază (ALT) crescută
8	Carcinom hepatocelular (HCC)
9	Scleroză multiplă (MS)
10	Lupus eritematos sistemic (LES)
11	Hiperglobulinemie
12	Artrită reumatoidă (RA)
13	Anticorpul Anti-Jo-1 (JO-1)
14	Mielom multiplu (MM)
15	Hemolizat (hemoglobină crescută)
16	Icteric (bilirubină crescută)
17	Lipemic (lipide crescute)
18	Proteine crescute

Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului în prezența substanțelor exogene enumerate în Tabelul 12 la concentrații de cel puțin trei ori mai mari decât $C_{\max}$ (plasmă umană).

Tabelul 12: Substanțe exogene

Grup de substanțe exogene	Substanțe exogene testate
1	Saquinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, lopinavir, mesilat de nelfinavir
2	Claritromicină, clorhidrat de valganciclovir, efavirenz, nevirapină
3	Paroxetină HCl, enfuvirtidă, zidovudină, didanozină, abacavir sulfat
4	Ribavirină, entecavir, adefovir dipivoxil, fumarat de tenofovir disoproxil, lamivudină, ganciclovir, aciclovir
5	Stavudină, ciprofloxacină, fluoxetină, azitromicină, valaciclovir, sertralină, zalcitabină
6	Interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2b pegilat

Specificitatea analitică

Potențiala reactivitate încrucișată la agenții patogeni enumerați în Tabelul 13 a fost evaluată în plasma umană negativă pentru HBV în prezența sau absența a 30 UI/ml ($1,5 \log_{10}$ UI/ml) și 20.000 ($4,3 \log_{10}$ UI/ml) de ADN HBV. Nu s-a observat reactivitate încrucișată. Nu a fost observată nicio interferență în prezența agenților patogeni.

Tabelul 13: Agenți patogeni testați pentru specificitatea analitică

Microorganism/Agent patogen	Concentrație	Microorganism/Agent patogen	Concentrație
Adenovirus 5	100.000 TCID50/ml ^a	<i>Candida albicans</i>	1.000.000 CFU/ml ^e
Polyomavirusul uman BK	1.000 TCID50/ml	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000.000 IFU/ml ^f
Citomegalovirus	100.000 TCID50/ml	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul dengue tip 1	10.000 TCID50/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul dengue tip 2	10.000 TCID50/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul dengue tip 3	10.000 TCID50/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul dengue tip 4	100.000 TCID50/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul Epstein-Barr	100.000 copii/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.000.000 CFU/ml
Gripă H1N1	100.000 TCID50/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul hepatitic A	100.000 TCID50/ml	^a TCID50/ml = unități cultură tisulară doză infecțioasă per ml	
Virusul hepatitic C	100.000 UI/ml ^b	^b UI/ml = unități internaționale per ml	
Virusul hepatitic G	100.000 copii/ml	^c pv/ml = particule virale per ml	
Virusul herpetic uman tip 6B	100.000 copii/ml	^d LD50/mL = doză letală per ml	
Virusul herpetic uman tip 8	100.000 copii/ml	^e CFU/ml = unități formatoare de colonii per ml	
HIV-1	100.000 UI/ml	^f IFU/ml = unități formatoare de incluziuni per ml	
HIV-2	10.000 TCID50/ml		
Papilomavirus uman	100.000 copii/ml		
Virusul Herpes simplex de tip 1 (HSV-1)	100.000 TCID50/ml		
Virusul Herpes simplex de tip 2 (HSV-2)	100.000 TCID50/ml		
Virusul T-limfotropice uman 1 (HTLV-1)	100.000 pv/ml ^c		
Virusul T-limfotropice uman 2 (HTLV-2)	100.000 pv/ml		
Virusul encefalitei japoneze	N/A	N/A	
Virusul encefalitei Murray Valley	2.000 LD50/ml ^d		
Parvovirus B19	100.000 UI/ml		
Virusul rujeolic	10.000 TCID50/ml		
Virusul encefalitei St. Louis	100.000 TCID50/ml		
Virusul vaccinia	1.000 TCID50/ml		
Virusul West Nile	100.000 TCID50/ml		
Virusul febrei galbene	100.000 TCID50/ml		

Echivalența matricei

O sută optsprezece kituri de probe de tuburi de recoltare a sângelui de același tip (tub pentru ser, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA, PPT, SST) au fost evaluate pentru echivalența matricei. Dintre acestea, 44 de seturi au fost infectate natural și pozitive pentru HBV, 74 de kituri au fost negative pentru HBV, îmbogățite cu virusul HBV. Corelația pentru fiecare tip de tub de recoltare a sângelui, măsurată utilizând tubul de recoltare a sângelui ca și comparator, este prezentată în Tabelul 14.

Tabelul 14: Studiu de echivalență a matricei

Tub de recoltare a sângelui	Regresie Deming	ÎI 95% pantă		ÎI 95% interceptare		R ²	Diferență medie (Log ₁₀)
		Limită inferioară	Limită superioară	Limită inferioară	Limită superioară		
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

ÎI = interval de încredere.

Diluarea probelor utilizând diluantul pentru probe Aptima (1:3)

Pentru a evalua acuratețea de detecție a ADN-ului HBV în probele diluate cu diluantul pentru probe Aptima, probele care au s-au înscris în intervalul liniar au fost diluate la 1:3 cu diluant pentru probe Aptima (cum ar fi 240 μl de probă, combinat cu 480 μl de diluant pentru probe Aptima). Fiecare probă a fost testată în stare pură și diluată (1:3) în triplicat. Testarea a fost efectuată utilizând un lot de reactivi de testare pe două sisteme Panther cu două loturi de diluanți pentru probe Aptima. Diferențele dintre concentrația medie raportată în matricea nativă (factorul de diluție aplicat la rezultatul probei diluate) și concentrația medie în diluantul pentru probe Aptima sunt prezentate în Tabelul 15 pentru plasmă și în Tabelul 16 pentru ser. Concentrațiile probelor au fost recuperate cu precizie în probele diluate.

Tabelul 15: Rezumatul comparației matricei de diluție 1:3 pentru probele de plasmă

Matricea de plasmă Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 9	Diluant Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 18	Diferență Diluant din matricea de plasmă (Log ₁₀ UI/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.

Tabelul 16: Rezumatul comparației matricei de diluție 1:3 pentru probele de ser

Matricea de ser Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 9	Diluant Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 18	Diferență Diluant din matricea de ser (Log ₁₀ UI/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.

Diluarea probelor utilizând diluantul pentru probe Aptima (1:100)

Pentru a evalua acuratețea de detecție a ADN-ului HBV în probele diluate cu diluantul pentru probe Aptima, pentru plasmă sau ser, opt probe individuale de plasmă și opt probe individuale de ser îmbogățite cu virusul HBV având ca țintă 6 – 8 log₁₀ UI/ml, alături de opt probe individuale de plasmă și opt probe individuale de ser îmbogățite cu plasmida ADN-ului HBV având ca țintă 9,16 log₁₀ UI/ml, au fost testate în 5 replicări. S-a realizat o diluție de 1:100 cu o parte probă și 99 de părți diluant pentru probe Aptima imediat înainte de testare. Testarea a fost efectuată utilizând un lot de reactivi de testare pe două sisteme Panther cu două loturi de diluanți pentru probe Aptima. Diferența dintre concentrația medie raportată în matricea nativă (factorul de diluție aplicat la rezultatul

probei diluate) și concentrația medie în diluantul pentru probe Aptima a fost calculată pentru fiecare probă, așa cum se prezintă în Tabelul 17 pentru plasmă și în Tabelul 18 pentru ser.

Tabelul 17: Rezumatul comparației matricei de diluție 1:100 pentru probele de plasmă

Matricea de plasmă Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 5	Diluant Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 10	Diferență Diluant din matricea de plasmă (Log ₁₀ UI/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

^aîmbogățit cu ADN plasmidic.

Tabelul 18: Rezumatul comparației matricei de diluție 1:100 pentru probele de ser

Matricea de ser Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 5	Diluant Concentrație medie raportată (Log ₁₀ UI/ml) n = 10	Diferență Diluant din matricea de ser (Log ₁₀ UI/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

^aîmbogățit cu ADN plasmidic.

Confirmarea LLoQ pentru probele diluate în diluant pentru probe Aptima

LLoQ pentru testul Aptima HBV Quant a fost confirmată cu probe clinice ale genotipului A HBV diluate în diluant pentru probe Aptima. Probele au fost preparate în plasmă umană și ser uman negativ pentru HBV, la 21, 30, și 45 UI/ml. Fiecare panel a fost diluat la 1:3 în diluant pentru probe Aptima imediat înainte de testare, pentru generarea unor concentrații finale de aproximativ 7, 10 și 15 UI/ml. Un total de 36 de replicări pentru fiecare membru al panelului au fost testate cu un lot de reactiv pe parcursul a trei zile. O valoare LLoQ ≤ 10 UI/ml pentru plasma și serul HBV diluate în diluant pentru probe Aptima a fost confirmată după cum se prezintă în Tabelul 19.

Tabelul 19: Confirmarea LLoQ - probe în diluant pentru probe Aptima

Matrice	% detectat	Aptima HBV Quant (UI/ml)	Aptima HBV Quant (Log ₁₀ UI/ml)	SD (Log ₁₀ UI/ml)	Eroare sistematică (Log ₁₀ UI/ml)	TE calculat (Log ₁₀ UI/ml)	TAE calculat (Log ₁₀ UI/ml)
Plasmă	100%	3	0,50	0,19	0,10	0,54	0,48
Ser	100%	2	0,38	0,12	0,46	0,33	0,70

Precizia probelor diluate

Panelul de precizie Aptima HBV Quant a fost realizat prin diluarea plasmei pozitive pentru HBV și a ADN-ului plasmidic HBV în plasma și serul clinic negativ pentru HBV. Panelurile pozitive au fost diluate în diluant pentru probe Aptima. Acestea au fost testate în cinci replicări per rulare, de către un operator, utilizând trei loturi de diluant pentru probe Aptima pe un sistem Panther, pe parcursul a trei zile de testare, două rulări pe zi.

Tabelul 20 prezintă precizia rezultatelor testelor (în SD log₁₀ UI/ml) pentru trei loturi de diluant pentru probe Aptima. Variabilitatea totală a fost de $\leq 0,15$ SD la nivelul tuturor membrilor panelului și loturilor de diluant.

Tabelul 20: Precizia panelurilor diluate în diluantul pentru probe Aptima

Matrice	Concentrație țintă log ₁₀ UI/ml	Diluție	Diluant probe Lot 1 (n=10)		Diluant probe Lot 2 (n=10)		Diluant probe Lot 3 (n=10)		Loturi combinate (n=30)	
			Medie Log ₁₀ UI/ml	SD	Medie Log ₁₀ UI/ml	SD	Medie Log ₁₀ UI/ml	SD	Medie Log ₁₀ UI/ml	SD
Plasmă	3,30	Stare pură	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	Stare pură	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	Stare pură	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
Ser	3,30	Stare pură	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	Stare pură	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	Stare pură	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 = deviație standard.

^a1 replicat a fost exclus (peste intervalul calculabil).

^b2 replicate au fost excluse (peste intervalul calculabil).

Transferul

Pentru a stabili dacă sistemul Panther minimizează riscul rezultatelor fals pozitive provenite din contaminarea la transfer, a fost efectuat un studiu folosind paneluri îmbogățite pe trei sisteme Panther. Transferul a fost evaluat utilizând probe de plasmă îmbogățite cu ADN HBV cu titru ridicat ($8 \log_{10}$ UI/ml) intercalate între probele negative pentru HBV într-un format matriceal. Testarea a fost efectuată în mai mult de cincisprezece rulări. Rata globală de transfer a fost de 0,14% (1/705).

Reproductibilitate

Reproductibilitatea a fost evaluată pe sistemul Panther și în trei centre externe din SUA. Doi operatori au efectuat testarea la fiecare centru. Fiecare operator a efectuat două rulări pe zi pe parcursul a trei zile, folosind loturi de reactivi pe parcursul testării. Fiecare rulare a avut trei replicări ale fiecărui membru al panelului. Per total, au fost testate 108 replicări pentru fiecare membru al panelului.

Reproductibilitatea a fost testată utilizând membrii panelului preparați folosind plasmă negativă pentru HBV. Membrii pozitivi ai panelului au fost pozitivi la genotipurile HBV A sau C. Concentrațiile ADN-ului HBV s-au înscris în intervalul liniar al testului.

Tabelul 21 prezintă reproductibilitatea și precizia rezultatelor testelor pentru fiecare membru pozitiv al panelului între centre, între operatori/zile, între loturi, între rulări, în cadrul rulărilor și per total.

Coeфициentul de variație a fost calculat folosind următoarea ecuație, unde σ^2 este varianța de referință a datelor după transformarea $\log_{10}$.

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

Pentru toți membrii panelului pozitivi pentru HBV, valorile acordului au fost de 100%.

Tabelul 21: Reproducibilitatea nivelului ADN-ului HBV pentru testul Aptima HBV Quant pe sistemul Panther pentru membrii pozitivi ai panelului

GT	N	Media observată		Contribuția procentuală la variația totală SD (%CV)					Variație totală SD (%CV)
		UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	Între centre	Între operatori/zile ^a	Între loturi	Între rulări	În cadrul rulărilor	
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 = coeficient de variație log-normal, GT = genotip, SD = deviație standard.

Notă: Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică.

În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca 0.

^a Diferența între operatori poate fi confundată cu cea între zile; prin urmare, estimările pentru diferența între operatori și între zile sunt combinate în între operatori/zile.

Performanța clinică

Corelația metodelor

Performanța testului Aptima HBV Quant a fost evaluată pe baza unui test comparativ cu marcaj CE și a unui test comparativ autorizat de Health Canada, prin testarea probelor clinice nediluate de la pacienții infectați cu HBV. Un total de 614 probe clinice din intervalul liniar, comune pentru ambele teste, a fost utilizat pentru regresia liniară, așa cum se arată în Figura 9.

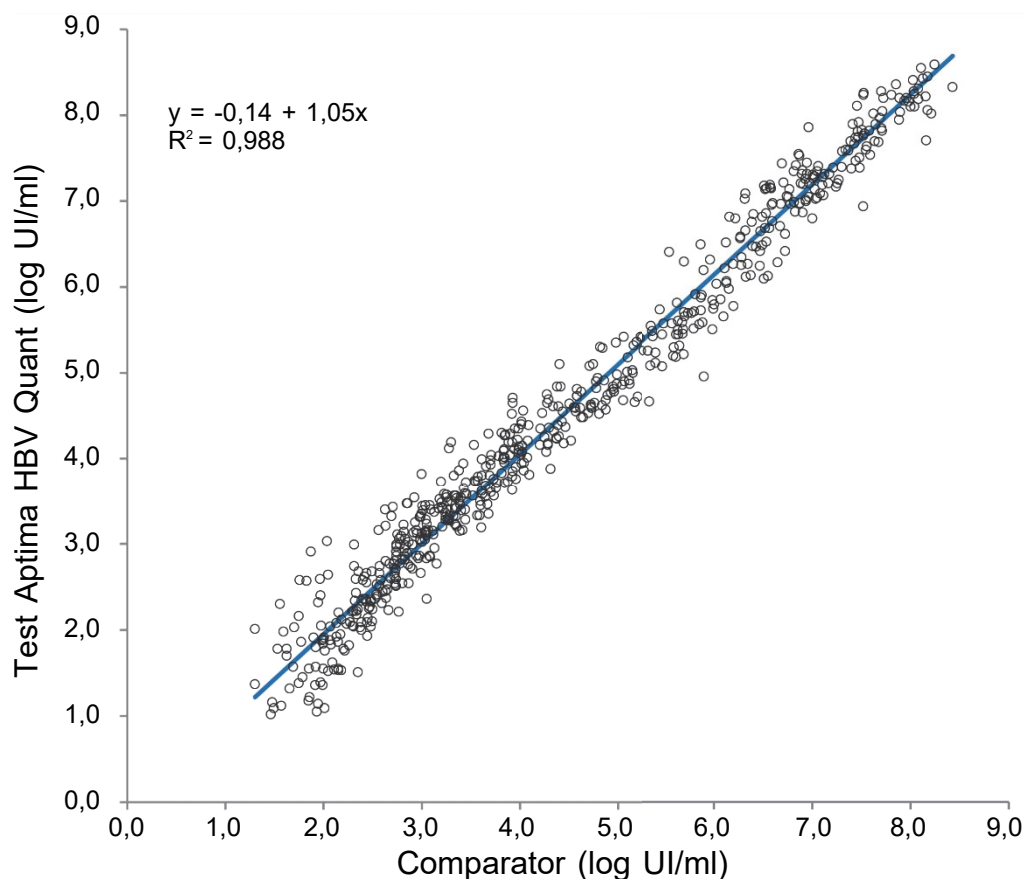


Figura 9. Corelația dintre testul Aptima HBV Quant și testul comparativ

Utilitatea clinică

Scopul studiului a fost acela de a evalua capacitatea testului Aptima HBV Quant de a prezice obiectivele primare virusologice, biochimice și serologice la 48 de săptămâni după inițierea terapiei. Probele au fost recoltate prospectiv de la subiecți cu infecție cronică cu HBV, aflați la începutul tratamentului cu entecavir sau tenofovir în monoterapie ca parte a standardului de îngrijire.

Dintre cei 331 de subiecți înscriși, 86 de subiecți nu au putut fi evaluați din cauza retragerii, întreruperii, opririi premature a tratamentului, indisponibilității rezultatelor pentru săptămâna 48 sau încărcăturilor virale lipsă sau reduse ale ADN-ului HBV la vizita de la momentul inițial. Cei 245 de subiecți rămași au fost evaluabili pentru cel puțin unul dintre criteriile de evaluare a utilității clinice și au inclus 126 de subiecți AgHbe (+) și 119 subiecți AgHbe (-). Tabelul 22 prezintă caracteristicile demografice și clinice de la momentul inițial ale subiecților evaluabili. Distribuția demografică a subiecților din acest studiu a corespuns cu cea a pacienților cu infecție cronică cu HBV din SUA.¹³ Datele obținute de la subiecții AgHbe (+) și AgHbe (-) au fost analizate separat.

Tabelul 22: Datele demografice și caracteristicile clinice la momentul inițial ale subiecților evaluabili

Caracteristici		Total
Total, N	N	245
Entecavir	n (%)	94 (38,4)
Tenofovir	n (%)	151 (61,6)
Sex, n (%)	Masculin	154 (62,9)
	Feminin	91 (37,1)
Vârsta (ani)	Medie ± SD	43,5 ± 13,63
	Mediană	44,0
	Interval	18 – 83
Categoría de vârstă (ani), n (%)	18 – 29	40 (16,3)
	30 – 49, n (%)	120 (49,0)
	50 – 70, n (%)	80 (32,7)
	>70, n (%)	5 (2,0)
Etnie, n (%)	Hispanici sau latino-americani	7 (2,9)
	Alții decât hispanici sau latino-americani	236 (96,3)
	Necunoscut/refuz	2 (0,8)
Rasă ^a , n (%)	Alb	89 (36,3)
	De culoare sau afro-americani	16 (6,5)
	Asiatice	132 (53,9)
	Amerindieni sau nativi din Alaska	0 (0,0)
	Nativi din Hawaii/insulele Pacificului	6 (2,4)
	Altele	1 (0,4)
	Necunoscut/refuz	1 (0,4)
Genotip, 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)
	Necunoscut	65 (26,5)
Status tratament HBV, n (%)	Cu tratament anterior	27 (11,0)
	Fără tratament anterior	218 (89,0)
Tratament medicamentos anterior, n (%)	Tenofovir	5 (18,5)
	Entecavir	4 (14,8)
	Adefovir	2 (7,4)
	Lamivudină	1 (3,7)
	Telbivudină	0 (0,0)
	Interferon	10 (37,0)
	Altele ^b	5 (18,5)
Rezultatul tratamentului anterior, n (%)	Eșec	1 (3,7)
	Succes	0 (0,0)
	Întrerupere din alte motive	26 (96,3)
Status serologic AgHBs, n (%)	Pozitiv/reactiv	210 (85,7)
	Neefectuat	35 (14,3)

Tabelul 22: Datele demografice și caracteristicile clinice la momentul inițial ale subiecților evaluabili

Caracteristici	Total
Status privind ciroza, n (%)	Cirotic
	26 (10,6)
	Non-cirotic
Încărcătură virală VHB (log ₁₀ UI/ml)	201 (82,0)
	Neefectuat
	18 (7,3)
ALT (U/L)	Medie ± SD
	6,3 ±1,93
	Mediană
ALT (U/L)	6,4
	Interval
	3 – 9
ALT (U/L)	Medie ± SD
	102,4 ±175,97
	Valoare peste ULN ^c
	177 (85,9)

^a Subiecții pot raporta rase multiple.

^b Diferite combinații ale medicamentelor specifice enumerate.

^c Limita superioară a intervalului normal (ULN) pentru alanin aminotransferază (ALT) a fost de 30 U/l pentru bărbați și 19 U/l pentru femei.

Predicția răspunsului la terapia antivirală

Utilitatea clinică a testului Aptima HBV Quant a fost evaluată pentru subiecți tratați cu tenofovir și entecavir. Nu sunt disponibile informații privind utilitatea clinică a testului în cazul utilizării altor terapii antivirale pentru HBV.

Definiții:

Rezultate timpurii ale răspunsului virusologic

Răspuns virusologic în săptămâna 12 și săptămâna 24 = ADN HBV <10 UI/ml (<LLOQ) conform evaluării cu testul Aptima HBV Quant pe sistemul Panther

Răspuns virusologic alternativ în săptămâna 12 = ADN HBV $\geq 2 \log_{10}$ scădere față de referință

Răspuns virusologic alternativ în săptămâna 24 = ADN HBV <2000 UI/ml (pentru AgHbe +) sau <50 UI/ml (pentru AgHbe -)

Obiectivele de utilitate clinică

Răspuns virusologic în săptămâna 48 = ADN HBV <10 UI/ml (<LLOQ) conform evaluării cu un test cantitativ HBV aprobat

Răspuns virusologic alternativ în săptămâna 48 = ADN HBV <50 UI/ml conform evaluării cu un test cantitativ HBV aprobat

Răspuns biochimic = normalizarea rezultatelor testului ALT în săptămâna 48 (ALT <30 U/l pentru bărbați și <19 U/l pentru femei)

Răspuns serologic = pierderea AgHbe (rezultate negative pentru AgHbe) în săptămâna 48

Măsurători ale asocierii și valori predictive

Valoare predictivă pozitivă (PPV) = adevărat pozitiv / (Adevărat pozitiv + Fals pozitiv) sau probabilitatea răspunsului în săptămâna 48 (pentru evaluarea obiectivului de utilitate clinică) la subiecții cu răspuns virusologic timpuriu

Valoare predictivă negativă (NPV) = Adevărat negativ / (Fals negativ + Adevărat negativ) sau probabilitatea lipsei unui răspuns în Săptămâna 48 (pentru obiectivul de utilitate clinică evaluat) la subiecții cu lipsa unui răspuns virusologic timpuriu

Raport de probabilitate (OR) = (Adevărat pozitiv × Fals negativ) / (Fals pozitiv × Adevărat negativ)

Predicția răspunsului virusologic în săptămâna 48, definit ca ADN HBV <10 UI/ml

În cadrul acestui studiu, definiția primară a răspunsului virusologic a fost ADN HBV <10 UI/ml, iar această definiție a fost utilizată atât pentru răspunsul virusologic timpuriu, în săptămânile 12 și 24, cât și pentru răspunsul virusologic din săptămâna 48. A fost evaluată asocierea dintre răspunsurile virusologice timpurii din săptămânile 12 și 24 și obiectivele de utilitate clinică din săptămâna 48 (răspuns virusologic, răspuns biochimic, răspuns serologic).

Predicția răspunsului virusologic în săptămâna 48

Asocierile dintre răspunsul virusologic din săptămâna 48 și răspunsul virusologic din săptămâna 12 și săptămâna 24 sunt rezumate în Tabelul 23.

Răspunsurile virusologice timpurii din săptămânile 12 și 24, ca predictor pentru răspunsul virusologic din săptămâna 48, au diferit în funcție de săptămână și tratament.

Tabelul 23: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul virusologic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <10 UI/ml

Status AgHbe	Săptămâna de răspuns virusologic timpuriu	Tratament	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%) ^{a,b}
AgHbe (+)	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)
		Toate	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)
		Toate	70,0 (50,3, 88,1)	14/20	85,4 (81,3, 90,1)	88/103	13,69 (4,74, 44,16)
AgHbe (-)	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)
		Toate	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)
		Toate	87,6 (82,7, 92,6)	78/89	62,5 (44,8, 78,0)	15/24	11,82 (4,30, 34,94)

ÎI=95% interval de încredere profil-probabilitate.

^a Evidențierea indică semnificația clinică a raportului probabilităților.

^b Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero.

Predicția răspunsului biochimic în săptămâna 48

Asocierile dintre răspunsul biochimic din săptămâna 48 și răspunsul virusologic din săptămâna 12 și săptămâna 24 sunt rezumate în Tabelul 24.

Valoarea răspunsurilor virusologice timpurii din săptămânile 12 și 24 ca predictor pentru răspunsul biochimic din săptămâna 48, a diferit în funcție de săptămână și tratament.

Tabelul 24: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul biochimic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <10 UI/ml

Status AgHbe	Săptămâna de răspuns virusologic timpuriu	Tratament	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%) ^a

Tabelul 24: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul biochimic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <10 UI/ml

AgHbe (+)	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)
		Toate	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)
		Toate	60,0 (36,6, 80,9)	9/15	63,6 (58,2, 70,0)	42/66	2,62 (0,84, 8,70)
AgHbe (-)	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)
		Toate	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)
		Toate	44,2 (37,8, 50,8)	23/52	78,6 (55,1, 95,0)	11/14	2,91 (0,80, 13,98)

ÎÎ=95% interval de încredere profil-probabilitate, NC = necalculabil.

^a Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero.

Predicția răspunsului serologic în săptămâna 48

Asocierile dintre răspunsul serologic din săptămâna 48 și răspunsul virusologic din săptămâna 12 și săptămâna 24 sunt rezumate în Tabelul 25.

Valoarea răspunsurilor virusologice timpurii din săptămânile 12 și 24 ca predictor pentru răspunsul serologic din săptămâna 48, a diferit în funcție de săptămână și tratament.

Tabelul 25: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul serologic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <10 UI/ml

Status AgHbe	Săptămâna de răspuns virusologic timpuriu	Tratament	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%)	n/N	Estimat (ÎI 95%) ^a
AgHbe (+)	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)
		Toate	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)
		Toate	25,0 (8,5, 43,6)	5/20	85,4 (82,5, 89,4)	88/103	1,96 (0,57, 5,94)

ÎI=95% interval de încredere profil-probabilitate.

^a Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero.

Predicția răspunsului virusologic în săptămâna 48, definit ca ADN HBV <50 UI/ml (definiție alternativă)

De asemenea, au fost evaluate definițiile alternative ale răspunsurilor virusologice timpurii (săptămânile 12 și 24) și din săptămâna 48 (consultați definițiile alternative ale răspunsului de mai sus).

Asocierile dintre obiectivele de utilitate clinică și răspunsul virusologic din săptămâna 12 și 24, folosind definițiile alternative ale răspunsului virusologic, sunt rezumate în Tabelul 26 (răspuns virusologic), Tabelul 27 (răspuns biochimic) și Tabelul 28 (răspuns serologic).

Tabelul 26: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul virusologic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <50 UI/ml

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

II=95% interval de încredere profil-probabilitate, NC = necalculabil.

^a Evidențierea indică semnificația clinică a raportului probabilităților.

^b Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero, cu excepția cazului în care nu erau nici răspunsuri din săptămâna 48, nici non-răspunsuri din săptămâna 48, caz în care raportul probabilităților a fost raportat drept NC.

Tabelul 27: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul biochimic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <50 UI/ml

Status AgHbe	Săptămâna de răspuns virusologic timpuriu	Tratament	PPV		NPV		OR
			Estimat (IÎ 95%)	n/N	Estimat (IÎ 95%)	n/N	Estimat (IÎ 95%) ^{a,b}
AgHbe (+)	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)
		Toate	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)
		Toate	51,9 (44,1, 60,2)	28/54	81,5 (66,4, 93,1)	22/27	4,74 (1,66, 15,82)
AgHbe (-)	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)
		Toate	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)
		Toate	42,6 (36,4, 48,9)	23/54	75,0 (48,8, 93,7)	9/12	2,23 (0,59, 10,87)

IÎ=95% interval de încredere profil-probabilitate.

^a Evidențierea indică semnificația clinică a raportului probabilităților.

^b Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero.

Tabelul 28: PPV, NPV și raportul probabilităților pentru răspunsul serologic prezis în funcție de răspunsul virusologic timpuriu din timpul tratamentului: Răspunsul virusologic din săptămâna 48 definit ca <50 UI/ml

Status AgHbe	Săptămâna de răspuns virusologic timpuriu	Tratament	PPV		NPV		OR
			Estimat (IÎ 95%)	n/N	Estimat (IÎ 95%)	n/N	Estimat (IÎ 95%) ^{a,b}
AgHbe (+)	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)
		Toate	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)
		Toate	24,4 (20,0, 28,4)	19/78	97,8 (90,4, 99,9)	44/45	14,17 (2,77, 259,25)

IÎ=95% interval de încredere profil-probabilitate.

^a Evidențierea indică semnificația clinică a raportului probabilităților.

^b Pentru calcularea rapoartelor probabilităților și a intervalelor de încredere ale acestora, o valoare de 0,5 a fost adăugată la toate celulele dacă cel puțin una dintre acestea a fost zero.

Concluzie

Per total, rezultatele au demonstrat că testul Aptima HBV Quant poate fi utilizat pentru a măsura cantitativ a nivelurilor de ADN HBV la momentul inițial și în timpul tratamentului pentru a ajuta la evaluarea răspunsului viral la tratament. Studiul a demonstrat că răspunsurile virusologice timpurii din săptămânile 12 și 24, ca predictor pentru răspunsul virusologic din săptămâna 48, au diferit în funcție de săptămână și tratament.

Testul Aptima HBV Quant poate fi utilizat ca ajutor în gestionarea pacienților cu infecție cronică cu HBV care urmează terapie cu medicamente antivirale HBV.

Bibliografie

1. **World Health Organization.** Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Accesat în septembrie 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*. Ianuarie 2016;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); versiunea curentă.
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, și colab.** Characteristics of adults in the Hepatitis B Research Network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):183-192. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028>.

Date de contact și istoricul revizuirilor



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgia

Sponsor australian

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

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

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

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion și siglele asociate sunt mărci comerciale și/sau mărci comerciale înregistrate ale Hologic, Inc. și/sau ale filialelor sale din Statele Unite și/sau din alte țări. Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect sunt deținute de proprietarii respectivi.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect sunt deținute de proprietarii respectivi.

Este posibil ca acest produs să facă obiectul unuia sau mai multor brevete în S.U.A. identificate la www.hologic.com/patents.

© 2017-2025 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-28215-3101 Rev. 003

2025-10

Istoric revizui	Data	Descriere
AW-28215-3101 Rev. 001	Iulie 2025	Versiunea inițială a noilor instrucțiuni de utilizare (IDU) AW-28215 Rev. 001 pentru testul Aptima HBV, pentru conformitatea cu reglementările IVDR, va înlocui AW-13182.
AW-28215-3101 Rev. 002	August 2025	Actualizări ale mărcilor comerciale pentru a îndeplini cerințele BSI.
AW-28215-3101 Rev. 003	Octombrie 2025	- A fost adăugată opțiunea cu privire la agitatorul oscilant pentru tuburi. - A fost actualizată FDS.