

Test Aptima HPV (pe sistem Panther)

Instrucțiuni de utilizare
Pentru diagnosticarea *in vitro*
Exclusiv pentru exportul în afara SUA.

Informații generale	2
Destinația de utilizare	2
Rezumat și explicație a testului	2
Principiile procedurii	3
Rezumatul siguranței și performanțelor	4
Avertismente și precauții	4
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor	7
Recoltarea și depozitarea eșantioanelor	7
Analizorul Panther	10
Reactivi și materiale furnizate	10
Materiale necesare dar disponibile separat	11
Materiale opționale	12
Procedura de testare cu analizorul Panther	12
Note de procedură	15
Proceduri de control al calității	16
Interpretarea testului	17
Limitări	18
Rezultate anticipate pentru Analizorul Panther: Prevalența mRNA HPV cu risc crescut	20
Performanța testului cu Analizorul Panther	23
Bibliografie	53
Date de contact și istoricul versiunilor	55

Informații generale

Destinația de utilizare

Testul Aptima HPV este un test de analiză a acidului nucleic prin amplificarea analitului pentru detecția calitativă *in vitro* a ARN mesager viral (ARNm) pentru proteinele E6/E7 din 14 tipuri de papilomavirus uman (HPV) cu risc ridicat (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Testul Aptima HPV nu face deosebire între cele 14 tipuri cu risc ridicat.

- Aptima HPV Assay este indicat pentru utilizarea în screeningul pacientelor cu rezultate ASC-US (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată) ale testului Papanicolau pentru a determina necesitatea trimerii la colposcopie. Rezultatele acestui test nu au rolul de a împiedica efectuarea colposcopiei la femei.
- Testul Aptima HPV poate fi utilizat împreună cu citologie cervicală pentru a efectua un screening adjuvant (co-testare) pentru a evalua prezența sau absența tipurilor de HPV cu risc ridicat. Aceste informații, împreună cu evaluarea de către medic a antecedentelor citologice, a altor factori de risc și a ghidurilor profesionale, pot fi folosite pentru ghidarea managementului pacientului.
- Aptima HPV Assay poate fi utilizat ca prim test de screening, cu sau fără citologie cervicală, pentru a identifica femeile cu risc ridicat de apariție a cancerului de col uterin sau prezența bolii într-un stadiu avansat. Aceste informații, împreună cu evaluarea de către medic a antecedentelor de screening ale pacientei, alți factori de risc și ghidurile profesionale, pot fi utilizate pentru a ghida deciziile luate în privința pacientei.

Testul Aptima HPV poate fi utilizat pentru a testa următoarele tipuri de eșantioane pe sistemul Panther: eșantioane de col uterin recoltate de un clinician în flacoane ThinPrep Pap Test care conțin soluție PreservCyt înainte sau după procesarea Papanicolau, eșantioane de col uterin recoltate cu Aptima Cervical Specimen Collection și Transport Kit sau eșantioane de col uterin recoltate în SurePath Preservative Fluid, sau eșantioane vaginale autorecoltate în Kitul de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest.

Rezumat și explicație a testului

Cancerul de col uterin este unul dintre cele mai răspândite tipuri de cancer la femei, la nivel mondial. HPV este agentul etiologic care generează mai mult de 99% din toate cazurile de cancer de col uterin.^{1,2,3} HPV este un virus DNA răspândit, transmis prin contact sexual, care cuprinde mai mult de 100 de genotipuri.⁴

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

Paisprezece genotipuri HPV sunt considerate patogene sau cu risc ridicat de boală cervicală.⁵ Mai multe studii au asociat genotipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 cu progresia bolii.^{2,6,7} Pacientele cu infecție persistentă cu unul dintre aceste tipuri prezintă un risc crescut de dezvoltare a displaziei severe sau a carcinoamelor cervicale.^{5,8}

Infecțiile cu HPV sunt foarte răspândite și, în cazul celor mai multe femei, organismul elimină infecțiile cu HPV într-un interval de 6 până la 12 luni.^{2,9} Prezența acidului nucleic al HPV nu înseamnă prezența displaziei cervicale sau a cancerului de col uterin. Totuși, o abordare eficientă pentru detecția bolii cervicale este de a ținti acele elemente oncogene ale HPV care stimulează infecția virală persistentă și transformarea celulară.¹⁰

Performanța clinică a Aptima HPV Assay în screeningul primar pentru cancerul de col uterin

Performanța clinică a testului Aptima HPV atunci când este utilizat într-o modalitate de screening primar a fost investigată în multiple studii, de către investigatori independenți. Cel puțin 25 de publicații evaluate inter pares¹¹⁻³⁵ asociate unui număr de 15 studii clinice separate raportează performanța Aptima HPV în screeningul primar la pacientele înscrise în unsprezece țări (China, Canada, Franța, Mexic, Anglia, Danemarca, Olanda, Statele Unite, Germania, Suedia și Thailanda). Conform datelor din aceste studii, Aptima HPV are o performanță clinică similară cu alte teste HPV validate clinic, atunci când este utilizat pentru screeningul primar vizând afecțiuni cervicale precanceroase și cancerul.

Principiile procedurii

Aptima HPV Assay implică trei etape principale, care au loc într-un singur tub: captura analitului, amplificarea analitului prin amplificare mediată prin transcripție (TMA)⁴² și detecția produselor de amplificare (amplicon) prin dozare prin hibridizare protejată (HPA).⁴³ Testul conține un control intern (CI) pentru a monitoriza captarea, amplificarea și detecția acidului nucleic, ca și erorile operatorului sau ale instrumentului.

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

După ce este finalizată captura analitului, mRNA HPV este amplificat utilizând TMA, care este o metodă de amplificare a acidului nucleic bazată pe transcripție care utilizează două enzime, transcriptaza inversă a MMLV și T7 RNA polimerază. Transcriptaza inversă este utilizată pentru a genera o copie DNA a secvenței analitului mRNA care conține o secvență promotor pentru T7 RNA polimerază. T7 RNA polimerază produce mai multe copii de amplicon RNA din modelul copiei DNA.

Detecția ampliconului este realizată prin HPA utilizând probe de acid nucleic monocatenar marcate chemiluminescent care sunt complementare ampliconului. Probele de acid nucleic marcate hibridizează în mod specific cu ampliconul. Reactivul de selecție face diferența între probele hibridizate și cele nehibridizate prin inactivarea marcajului de pe probele nehibridizate. În timpul etapei de detecție, lumina emisă de hibrizii RNA-DNA marcați este măsurată ca semnale fotonice numite unități relative de lumină (RLU) într-un luminometru. Rezultatele finale ale testului sunt interpretate pe baza raportului semnal-prag pentru analit (S/P).

CI este adăugat la fiecare reacție prin intermediul reactivului de captură a analitului. CI monitorizează etapele de captură a analitului, de amplificare și de detecție ale testului. Semnalul CI în fiecare reacție este diferențiat de semnalul HPV prin cinetica diferită a emisiei de lumină de la probe cu marcaje diferite.⁴⁴ Ampliconul specific CI este detectat utilizând o probă cu o emisie rapidă de lumină (semnal intermitent). Ampliconul specific HPV este detectat utilizând probe cu o cinetică relativ mai lentă a emisiei de lumină (semnal stabil). Dozarea cu cinetică duală (DKA) este o metodă utilizată pentru a diferenția între semnalele intermitente și cele cu semnal stabil.⁴⁴

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 (Basic UDI-DI). Pentru a localiza SSP pentru testul Aptima HPV, consultați codul BUDI (Basic Unique Device Identifier - Identificator unic de bază al dispozitivului), care este: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Avertismente și precauții

- A. Pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru avertismente și precauții specifice suplimentare consultați manualele operatorului pentru *sistemul Panther/ Panther Fusion*.

În legătură cu laboratorul

- D. Utilizați doar instrumentarul și consumabilele de laborator de unică folosință prevăzute sau specificate.
- E. Folosiți precauțiile de laborator obișnuite. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși fără talc de unică folosință, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manevrați eșantioane și reactivi din trusă. Spălați-vă cu atenție pe mâini după ce manevrați eșantioane și reactivi din trusă.
- F. **Avertisment: Substanțe iritante și corozive:** Evitați contactul Auto Detect 2 cu pielea, ochii și mucoasele. În cazul în care acest lichid intră în contact cu pielea sau ochii, spălați zona afectată cu apă. În cazul vărsării acestui lichid, clătiți suprafața afectată cu apă și apoi ștergeți.
- G. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M). Consultați *Procedura de testare cu analizorul Panther* pentru mai multe informații.
- H. Bunele practici standard pentru laboratoarele moleculare includ monitorizarea mediului înconjurător.

În legătură cu eșantioanele

- I. Mențineți condiții de temperatură corespunzătoare pe parcursul expedierii și depozitării eșantioanelor pentru a asigura integritatea acestora. Stabilitatea eșantioanelor nu a fost evaluată în condiții de expediere și depozitare diferite de cele recomandate.
- J. Datele de expirare prevăzute pe trusele și tuburile de recoltare/transfer al eșantioanelor fac referire la locația de recoltare/transfer, și nu la unitatea de testare. Eșantioanele recoltate/transferate în orice moment anterior acestor date de expirare sunt valide pentru testare cu condiția ca acestea să fi fost transportate și depozitate conform prospectului din ambalaj, chiar dacă aceste date de expirare au fost depășite.
- K. Respectați precauțiile universale și protocoalele de laborator stabilite pentru manipularea, eliminarea și prevenirea contaminării încrucișate în condiții de siguranță. Manipularea eșantioanelor trebuie efectuată exclusiv de către personalul instruit corespunzător în manipularea materialelor contagioase.

- L. Schimbați imediat mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul. Pentru a preveni contaminarea încrucișată, aruncați materialele utilizate și evitați să le treceți deasupra altor recipiente.
- M. În momentul perforării, din capacele tuburilor se poate scurge lichid în anumite condiții. Urmăriți instrucțiunile din *Procedura de testare cu analizorul Panther* pentru a preveni acest lucru.
- N. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep și eșantioanele cervicale recoltate cu trusa de recoltare și transport (RTEC) trebuie respinse în cazul în care în tubul de probă a fost lăsat un dispozitiv de recoltare.
- O. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath trebuie respinse în cazul în care în flacon nu există un dispozitiv de recoltare.
- P. Dacă laboratorul primește un tub de transport din Kitul de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest fără tampon, cu două tampoane sau cu un tampon care nu este furnizat de Hologic, eșantionul trebuie respins.

În legătură cu testul

- Q. Utilizați precauțiile universale.
- R. Depozitați reactivii la temperaturile prevăzute. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi depozitați necorespunzător.
- S. Evitați contaminarea microbiană și ribonucleică a reactivilor.
- T. Nu utilizați trusa după data de expirare.
- U. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi de testare sau calibratori din truse cu numere de lot diferite.
- V. Fluidele de testare Aptima și reactivii de autodetecție Aptima nu fac parte din Lotul principal, orice lot putând fi utilizat.
- W. Este necesară amestecarea atentă a reactivilor de dozare pentru a obține rezultate precise ale testării.
- X. Trebuie folosite vârfuri cu tampoane hidrofobe.
- Y. Unii reactivi din această trusă sunt etichetați cu simbolurile privind riscurile și siguranța.

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

Informații privind pericolele UE	
 	Selection reagent <i>Boric Acid 1 – 5%</i> <i>Triton X-100 1 – 5%</i> <i>Sodium Hydroxide < 1%</i> — PERICOL H315 – Provoacă iritarea pielii. H360FD – Poate dăuna fertilității. Poate dăuna fătului. P264 – Spălați-vă bine fața, mâinile și orice suprafață de piele expusă, după utilizare. P280 – Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței. P302 + P352 – ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: Spălați cu multă apă și săpun. P332 + P313 – În caz de iritare a pielii: Consultați medicul. P362 + P364 – Scoateți îmbrăcăminte contaminată și spălați-o înainte de reutilizare. P201 – Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare. P202 – A nu se manipula decât după ce au fost citite și înțelese toate măsurile de securitate. P308 + P313 – ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: Consultați medicul. P405 – A se depozita sub cheie. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
	Target Capture Reagent <i>HEPES 5 – 10%</i> <i>EDTA 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 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Amplification Reagent <i>HEPES 25 – 30%</i> — — H402 – Nociv pentru viața acvatică. H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Enzyme Reagent <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 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Probe Reagent <i>LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35 – 40%</i> <i>SUCCINIC ACID 10 – 15%</i> — — H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.
—	Enzyme Reconstitution Solution <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 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.

Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor

Nu folosiți reactivi după data de expirare înscrisă pe flacoane. Consultați informațiile de mai jos pentru instrucțiunile de depozitare.

- A. Următorii reactivi sunt depozitați între 2 °C și 8 °C (refrigerați) în momentul primirii:

Reactiv HPV de amplificare

Reactiv HPV enzimatic

Reactiv HPV pentru marcare

Reactiv HPV control intern

Calibratori pozitivi și Calibratori negativi HPV

- B. Următorii reactivi sunt depozitați între 15 °C și 30 °C (la temperatura camerei):

Soluție de reconstituire amplificare HPV

Soluție de reconstituire enzimatică HPV

Soluție de reconstituire marker HPV

Reactiv de captură a analitului HPV

Reactiv de selectare HPV

- C. După reconstituire, următorii reactivi sunt stabili timp de 30 de zile atunci când sunt depozitați între 2 °C și 8 °C:

Reactiv HPV de amplificare

Reactiv HPV enzimatic

Reactiv HPV pentru marcare

- D. Reactivul de captare a analitului de lucru (wTCR) este stabil timp de 30 de zile atunci când este depozitat între 15 °C și 30 °C. A nu se refrigera.

- E. Eliminați orice reactivi reconstituiți și wTCR nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.

- F. Reactivii de dozare Aptima HPV sunt stabili timp de 72 de ore în total atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Panther.

- G. Reactivul pentru marker și reactivul pentru marker reconstituit sunt fotosensibili. Depozitați reactivii în locuri ferite de lumină.

- H. **Nu congelați reactivii.**

Recoltarea și depozitarea eșantioanelor

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

- A. Recoltarea și procesarea eșantioanelor.

Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

1. Recoltați eșantioanele de țesut cervical în flacoane pentru testul Papanicolau ThinPrep care conțin soluție PreservCyt cu dispozitive de tip perie sau spatulă de recoltare, conform instrucțiunilor producătorului.

2. Înainte sau după procesarea cu procesorul ThinPrep 2000, procesorul ThinPrep 5000, procesorul ThinPrep 5000 cu auto-încărcător sau procesorul ThinPrep Genesis, transferați 1 ml de eșantion pentru citologie în mediu lichid ThinPrep într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantionului Aptima și al soluției de transfer Aptima.

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath

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

Eșantioanele din trusa de recoltare și transport al eșantioanelor cervicale Aptima

1. Recoltați eșantionul conform instrucțiunilor de utilizare a Trusei RTEC Aptima

Eșantioane ale Kitului de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest

1. Recoltați eșantionul conform instrucțiunilor de utilizare a Kitului de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest.

B. Transport și depozitare înaintea testării.

Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

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

Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath

1. Transportați eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath la temperaturi între 2 °C și 25 °C.
2. Eșantioanele trebuie transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima în termen de 7 zile de la recoltare.
3. Înainte de transfer, eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath trebuie depozitate la temperaturi între 2 °C și 25 °C.
4. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath transferate într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima pot fi depozitate la temperaturi între 2 °C și 25 °C timp de maxim 7 zile.

Eșantioanele din trusa de recoltare și transport al eșantioanelor cervicale Aptima

1. Transportați și depozitați eșantioanele la temperaturi între 2 °C și 30 °C timp de maxim 60 de zile.

2. Dacă este necesară o perioadă de depozitare prelungită, eșantioanele din trusa de transport pot fi depozitate la temperaturi de -20 °C sau mai scăzute timp de maxim 24 de luni.

Eșantioane ale Kitului de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest

1. Transportul eșantioanelor
 - a. Transportați eșantioanele între 2 °C și 30 °C.
 - b. Eșantioanele trebuie să ajungă la laborator în termen de 5 zile de la recoltare.
2. Păstrarea eșantioanelor înainte de testare
 - a. Opțiunea 1: Eșantioanele pot fi păstrate de la 2 °C până la 8 °C timp de până la 30 zile.
 - b. Opțiunea 2: Eșantioanele pot fi păstrate de la 15 °C până la 30 °C timp de până la 30 zile.

C. Tratamentul eșantioanelor pentru citologie în mediu lichid SurePath.

Notă: *Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath trebuie tratate cu soluție de transfer Aptima înainte de testarea cu Aptima HPV Assay.*

1. Soluția de transfer Aptima.

Probele tratate pot fi depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C timp de maximum 17 zile înainte de testarea cu testul Aptima HPV. Pentru detalii suplimentare, consultați prospectul din ambalajul trusei de transfer al eșantioanelor și al soluției de transfer Aptima.

D. Depozitarea eșantionului după testare.

1. Eșantioanele care au fost testate trebuie depozitate în poziție verticală într-un stativ.
2. Tuburile cu eșantioane trebuie acoperite cu o protecție nouă, curată, din plastic sau folie.
3. În cazul în care probele testate trebuie congelate sau expediate, înlăturați dopul penetrabil și aplicați dopuri noi, nepenetrabile pe tuburile de eșantioane. În cazul în care eșantioanele trebuie expediate pentru testare într-o altă unitate, trebuie menținute temperaturile prevăzute. Înainte de a înlătura dopurile de pe probele testate și acoperite din nou cu dopuri, tuburile cu eșantioane trebuie centrifugate timp de 5 minute la 420 Forță Centrifugă Relativă (RCF) pentru a readuce tot lichidul la fundul tubului.

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

Analizorul Panther

Mai jos sunt enumerați reactivii pentru Aptima HPV Assay pentru Analizorul Panther. Alături de numele reactivului sunt notate și simbolurile de identificare a reactivilor.

Reactivi și materiale furnizate

Trusă Aptima HPV Assay, 250 teste, Nr. Cat. 303093 (3 cutii)

Trusă Aptima HPV Assay, 100 teste, Nr. Cat. 302929 (3 cutii)

Calibratorii pot fi achiziționați separat. Consultați numerele de catalog separate de mai jos.

Cutie frigorifică Aptima HPV

(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
A	Reactiv de amplificare HPV <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând < 5% agent de expandare.</i>	1 flacon
E	Reactiv enzimatic HPV <i>Transcriptază inversă și polimeraza ARN uscată în soluție tamponată HEPES conținând < 10% reactiv de expandare.</i>	1 flacon
P	Reactiv pentru marker HPV <i>Markeri ADN chemiluminescent ne-infecțioși (< 500 ng/flacon) uscați în succinat soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	1 flacon
IC	Reactiv de control intern HPV <i>Transcripție ARN ne-infecțioasă în soluție tamponată ce conține < 5% detergent.</i>	1 flacon

Cutie Aptima HPV la temperatura camerei

(depozitați la temperatura camerei, între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
AR	Soluție de reconstituire pentru amplificarea HPV <i>Soluție apoasă conținând conservanți.</i>	1
ER	Soluție de reconstituire a enzimei HPV <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1
PR	Soluție de reconstituire a markerului HPV <i>Succinat soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	1
S	Reactiv de selecție HPV <i>Soluție tamponată borat 600 mM conținând surfactant.</i>	1
TCR	Reactiv de captură a analitului HPV <i>Soluție tamponată conținând oligomeri în stare solidă și de captură (< 0,5 mg/ml).</i>	1
	Coliere reconstituire	3
	Fișă cu coduri de bare a lotului principal	1 fișă

Cutie calibratori Aptima HPV (Nr. Cat. 302554)
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
PCAL	Calibrator pozitiv HPV <i>Transcripție in vitro HPV 16 ne-infecțioasă la 1.000 de copii per ml în soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	5 flacoane
NCAL	Calibrator negativ HPV <i>Soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	5 flacoane

Materiale necesare dar disponibile separat

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

Material	Nr. cat.
Sistem Panther	303095
Sistemul Panther Fusion	PRD-04172
Fluid și evacuare continuă sistem Panther (Panther Plus)	PRD-06067
Trusă de procesare Panther	303096
<i>Trusă cu lichide de testare Aptima</i>	303014
<i>(Soluție de spălare Aptima, soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima)</i>	
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Unități multi-tub (MTU)</i>	104772-02
<i>Kit pungă de reziduuri Panther</i>	902731
<i>Capac coș reziduuri Panther</i>	504405
Vârfuri, 1000 µL, cu filtru, conductive, detectoare de lichid și de unică folosință	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
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima	301154C
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima – imprimabilă	PRD-05110
Trusă de recoltare și transport eșantion de țesut cervical Aptima	302657
Kit de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest	PRD-03546
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace de schimb nepenetrabile	103036A
Capace de rezervă pentru 250 truse de testare:	—
<i>Soluții de reconstituire pentru reactivi de amplificare și reactivi pentru marker</i>	CL0041
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	501616
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	CL0040
Capace de rezervă pentru 100 truse de testare:	—
<i>Soluții de reconstituire pentru reactivi de amplificare și reactivi pentru marker</i>	CL0041
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	CL0041
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	501604
Clor soluție de hipoclorit de sodiu între 5,0% și 8,25% (între 0,7 M și 1,16 M)	—
Mănuși de unică folosință	—
Trusă soluție de transfer Aptima (doar pentru eșantioanele SurePath)	303658

Materiale opționale

Material	Nr. Cat.
Intensificator de înălțitor pentru curățare Hologic	302101
Bloc termic	—
Agitator oscilant pentru tuburi	—

Procedura de testare cu analizorul Panther

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

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi preparați reactivii. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu 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 bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii și probele cu huse pentru bancul de laborator căptușite cu plastic, absorbante, curate.
2. Curățați o suprafață de lucru separată, unde vor fi preparate probele. Utilizați procedura descrisă mai sus (Pasul A.1).
3. Curățați toate pipetoarele. Utilizați procedura de curățare descrisă mai sus (Pasul A.1).

B. Pregătirea reactivului unei noi truse

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

1. Înainte de testare, reactivii de amplificare, enzimatici și pentru markeri trebuie reconstituiți prin combinarea conținutului flacoanelor de reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire corespunzătoare.
 - a. Lăsați reactivii liofilizați să ajungă la temperatura camerei (15 °C – 30 °C) înainte de utilizare.
 - b. Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Înainte de a atașa manșonul pentru reconstituire, asigurați-vă că soluția de reconstituire și reactivul au culori de etichetă identice.
 - c. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați. Etichetați capacele sticlelor de soluție de reconstituire.
 - d. Deschideți flaconul de sticlă cu reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al manșonului pentru reconstituire în deschiderea flaconului de sticlă (Figura 1, Pasul 1).
 - e. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - f. Ținând recipientul cu soluție pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului (Figura 1, Pasul 2).
 - g. Întoarceți cu atenție ansamblul format din recipiente. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 1, Etapa 3).
 - h. Ridicați flacoanele asamblate și agitați-le ușor prin rotire pentru a amesteca bine. Evitați crearea spumei în timpul rotirii recipientului (Figura 1, Pasul 4).

- i. Asigurați-vă că reactivul liofilizat intră complet în soluție. Agitați din nou flacoanele prin rotire și apoi balansați ușor soluția din flaconul de sticlă înainte și înapoi pentru a o amesteca complet.
- j. Verificați vizual dacă reactivul este complet dizolvat, fără pulbere, aglomerări sau linii ondulate.
- k. Înclinați lent, din nou, ansamblul de flacoane, pentru a permite ca toată soluția să se scurgă înapoi în flaconul cu soluție de reconstituire (Figura 1, Pasul 5).
- l. Îndepărtați manșonul pentru reconstituire și flaconul de sticlă (Figura 1, Pasul 6).
- m. Închideți din nou flaconul de plastic cu capacul etichetat corespunzător reactivului sau cu un capac nou. Nu amestecați capacele. Consemnați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 1, Pasul 7).
- n. Aruncați colierul de reconstituire și flaconul de sticlă (Figura 1, pasul 8).
- o. Amestecați temeinic fiecare reactiv răsturnând ușor flaconul înainte de încărcarea în Sistemul Panther.

Opțiune: Amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzimatici și pentru markeri este permisă așezând recipientele de plastic cu capacul pus pe un agitator oscilant pentru tuburi, setat la o viteză moderată și înclinat, timp de cel puțin 5 minute. Asigurați-vă că reactivii sunt bine amestecați.

Avertisment: Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la Analizorul Panther.

Avertisment: Amestecarea temeinică a reactivilor este necesară pentru a obține rezultatele anticipate ale testării.

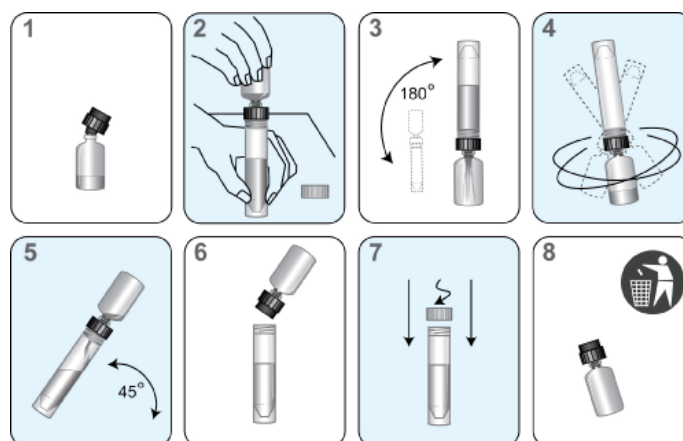


Figura 1. Procesul de reconstituire la Analizorul Panther

2. Pregătiți reactivul de captare a analitului de lucru (wTCR):
 - a. Împerecheați recipientele corespunzătoare de TCR și CI.
 - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii din trusă sunt împerecheați corect.
 - c. Deschideți recipientul de TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - d. Deschideți recipientul de CI și turnați întregul conținut în sticla de TCR. Este de așteptat ca în flaconul de CI să rămână o cantitate mică de lichid.

- e. Puneți capacul la recipientul de TCR și rotiți ușor soluția pentru a amesteca conținutul. Evitați crearea spumei pe parcursul acestei etape.
 - f. Înregistrați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
 - g. Eliminați recipientul de CI și capacul.
 - h. În wTCR se poate forma precipitat, ceea ce ar putea conduce la rezultate invalide din cauza erorilor de verificare a volumului. Precipitatul poate fi dizolvat prin încălzirea wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
3. Pregătiți reactivul de selecție
- a. Verificați numărul de lot al reactivului de pe Fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că acesta corespunde trusei.
 - b. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul tulbure persistă.

Notă: Amestecați complet întorcând ușor toți reactivii înainte de încărcarea în analizor. Evitați crearea spumei pe parcursul întoarcerii reactivilor.

C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior

1. Reactivii de amplificare, enzimatici, ai markerului reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de începerea testării.

Opțiune: Flacoanele de plastic capsulate cu reactivi de amplificare, enzimatici și pentru markeri reconstituite pot fi așezate pe un agitator oscilant pentru tuburi setat la o viteză moderată și înclinat timp de cel puțin 25 de minute pentru a se asigura că reactivii ajung la temperatura camerei și sunt bine amestecați.

- 2. În cazul în care reactivul pentru marker reconstituit conține precipitat care nu se constituie în soluție la temperatura camerei, încălziți la o temperatură care să nu depășească 60 °C timp de 1 până la 2 minute. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul tulbure este prezent.
- 3. Dacă wTCR conține precipitat, încălziți wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maxim 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
- 4. În cazul în care reactivul de selecție prezintă precipitat, încălziți reactivul de selecție la 60 °C ± 1 °C timp de maxim 45 de minute pentru a facilita dizolvarea precipitatului. Amestecați ușor recipientul la fiecare 5 până la 10 minute. Lăsați reactivul de selecție să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul sau aspectul tulbure persistă.
- 5. Amestecați cu atenție fiecare reactiv prin întoarcere ușoară înainte de încărcarea în analizor. Evitați crearea spumei pe parcursul întoarcerii reactivilor.
- 6. Nu umpleți recipientele de reactiv la supraplin. Analizorul Panther va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

D. Manipularea probelor

1. Pentru fiecare eșantion recoltat în Kitul de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest, efectuați următorii pași:
 - a. Confirmați vizual prezența unui singur tampon Aptima Multitest roz în tubul pentru recoltare.
 - b. Încălziți eșantioanele pe tampon Aptima Multitest la 90 °C timp de 75 de minute înainte de testare. Eșantioanele trebuie să rămână capsulate în timpul acestui proces.
2. Lăsați probele (calibratori și eșantioane) să atingă temperatura camerei înainte de procesare.
3. **Nu turbionați probele.**
4. Inspectați tuburile de probă înainte de a le încărca în stativ. Dacă un tub de probă prezintă bule sau are un volum mai scăzut față de media observată, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.

Notă: Nerespectarea Pasului 4 poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului cu eșantion.

E. Pregătirea analizorului

1. Configurați analizorul conform instrucțiunilor din *Manualul operatorului pentru Analizorul Panther* și secțiunii *Note de procedură* de mai jos. Asigurați-vă că sunt folosite stative de reactivi și adaptoare TCR de dimensiunile adecvate.
2. Încărcați probele.

Note de procedură

A. Calibratori

1. Pentru a funcționa corect cu software-ul Aptima HPV Assay la Analizorul Panther, sunt necesare trei replicale ale calibratorului pozitiv și trei replicale ale calibratorului negativ. Câte un flacon din fiecare calibrator poate fi încărcat în orice poziție din stativ de pe oricare compartiment de turbiprobe în cadrul Analizorului Panther. Pipetarea eșantionului va începe în momentul în care este îndeplinită una din cele două condiții de mai jos:
 - a. Analizorul se află în curs de procesare a unui calibrator pozitiv și a unui calibrator negativ.
 - b. Analizorul înregistrează rezultate valide pentru calibratori.
2. În momentul în care tuburile pentru calibrator au fost pipetate și sunt în curs de procesare pentru o anumită trusă de reactivi, eșantioanele pot fi procesate cu trusa de reactivi de dozare asociată timp de maxim 24 de ore, cu excepția cazului în care:
 - a. Rezultatele calibratoarelor sunt nevalide.
 - b. Trusa de reactivi de dozare asociată este scoasă din analizor.
 - c. Trusa de reactivi de dozare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Încercarea de a pipeta mai mult de trei replicale dintr-un tub pentru calibrator poate conduce la erori de procesare.

B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

C. Pudrarea mănușilor

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

Proceduri de control al calității

A. Criterii de validitate a procesării

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

- Mai mult de un replicat de calibrator negativ invalid.
- Mai mult de un replicat de calibrator pozitiv invalid.

Procesarea poate fi invalidată de către operator dacă sunt observate și raportate dificultăți de ordin tehnic, legate de operator sau instrument pe parcursul derulării testării.

O procesare invalidă trebuie repetată.

B. Criterii de acceptabilitate a calibratorului

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

Calibrator negativ

Analit ≥ 0 și ≤ 45.000 RLU

CI ≥ 75.000 și ≤ 400.000 RLU

Calibrator pozitiv

Analit ≥ 480.000 și $\leq 1.850.000$ RLU

CI ≤ 450.000 RLU

C. Calculul pragului pentru CI

Pragul pentru CI este determinat în baza semnalului CI (intermitent) de la replicatele valide ale calibratorului negativ.

$$\text{Pragul pentru CI} = 0,5 \times [\text{media RLU CI de la replicatele valide ale calibratorului negativ}]$$

D. Calculul pragului pentru analit

Pragul pentru analit este determinat în baza semnalului pentru analit (stabil) de la replicatele valide ale calibratorului negativ, precum și a semnalului pentru analit de la replicatele valide ale calibratorului pozitiv.

$$\text{Pragul pentru analit} = [\text{media RLU analit de la replicatele valide ale calibratorului negativ}] + [0,09 \times \text{media RLU analit de la replicatele valide ale calibratorului pozitiv}]$$

E. Calcularea raportului semnal/prag (S/P) al analitului

S/CO al analitului este determinat din RLU analit al probei de testare și pragul pentru analit pentru procesarea în cauză.

$$\text{S/CO pentru analit} = \frac{\text{RLU analit probă de testare}}{\text{prag pentru analit}}$$

Interpretarea testului

Rezultatele testului sunt determinate automat de către software-ul de testare. Rezultatul unui test poate fi negativ, pozitiv sau invalid, în funcție de raportul IC Unitate de lumină relativă (RLU) și Semnal la prag (S/CO) pentru analit. Primul rezultat valid este rezultatul care trebuie raportat. Un rezultat al testului poate fi invalid și din cauza altor parametri (formă anormală a curbei cinetice) care sunt în afara intervalelor normale așteptate. Rezultatele invalide ale testului trebuie repetate. În cazul în care rezultatul nu este valabil la retestare, trebuie recoltat un nou eșantion.

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

Notă: Este necesar un volum minim de 1,7 ml pentru a testa 1 alicot din probă. Nu diluați un eșantion diluat invalid. În cazul în care un eșantion diluat produce un rezultat invalid, trebuie obținut un eșantion nou de la pacient.

Rezultatul Aptima HPV Assay	Criterii
Negativ	$S/CO_{analit} < 0,50$ $CI \geq Prag\ CI$ $CI \leq 2.000.000\ RLU$
Pozitiv	$S/CO_{analit} \geq 0,50$ $CI \leq 2.000.000\ RLU$ $Analit \leq 13.000.000\ RLU$
Invalid	$CI > 2.000.000\ RLU$ sau $S/CO_{analit} < 0,50$ și $CI < Prag\ CI$ sau $Analit > 13.000.000\ RLU$

Limitări

- A. Nu au fost evaluate alte tipuri de eșantioane în afara celor identificate în cadrul destinației de utilizare.
- B. Performanța Aptima HPV Assay nu a fost evaluată în cazul pacienților vaccinați anti-HPV.
- C. Aptima HPV Assay nu a fost evaluat în cazuri de suspiciuni de abuz sexual.
- D. Prevalența infecției cu HPV în cadrul unei populații poate afecta performanța. Valorile predictive pozitive scad în cazul testării populațiilor cu prevalență scăzută sau la subiecții care nu prezintă risc de infectare.
- E. Eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep ce conțin mai puțin de 1 ml după pregătirea lamei pentru testul Papanicolaou ThinPrep sunt considerate inadecvate pentru Aptima HPV Assay.
- F. Scoaterea a 1 ml dintr-un eșantion pentru citologie în mediu lichid SurePath înainte de procesarea citologică nu a fost evaluată pentru a determina impactul asupra rezultatului citologiei.
- G. Rezultatele testării pot fi afectate de o recoltare, depozitare sau procesare incorectă a eșantionului.
- H. Controlul intern monitorizează etapele de captură a analitului, de amplificare și de detecție ale testului, nu are menirea de a controla conformitatea recoltării cervicale.
- I. Un rezultat Aptima HPV assay negativ nu exclude posibilitatea existenței unor anormalități citologice sau a CIN2, CIN3 (neoplazie intraepitelială cervicală) sau a cancerului în forme ascunse.
- J. Lubrifianții de uz intim ce conțin Polyquaternium 15 pot afecta performanța testului atunci când sunt prezenți în concentrații mai mari de 0,025% (v/v sau w/v) într-o probă de testare.
- K. Medicamentele antifungice ce conțin tioconazol pot afecta performanța testului atunci când sunt prezenți în concentrații mai mari de 0,075% (w/v) într-o probă de testare.
- L. Crema de protecție solară care conține oxid de zinc poate interfera cu performanța testului atunci când este prezentă în concentrații mai mari de 2,5% (w/v) într-o mostră de testare.
- M. Crema hemoroidală care conține oxid de zinc, oxid de bismut și balsam de Peru poate interfera cu performanța testului atunci când este prezentă în concentrații mai mari de 1% (w/v) într-o mostră de testare.
- N. Mucusul poate interfera cu performanța testului atunci când este prezent în concentrații mai mari de 2,5% (w/v) într-o mostră de testare.
- O. Aptima HPV Assay asigură rezultate calitative. Prin urmare, nu poate fi obținută o corelație între amplitudinea unui semnal de testare pozitiv și expresia nivelului de mRNA într-un eșantion.

- P. Detectarea de mRNA HPV de risc înalt depinde de numărul de copii prezente în eșantion și poate fi afectată de metodele de recoltare a eșantionului, factori ce țin de pacient, stadiul infectării și prezența substanțelor perturbatoare.
- Q. Infectarea cu HPV nu este un indicator de HSIL (leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt) citologic sau de CIN de grad ridicat, și nici nu semnalează dezvoltarea viitoare de CIN2, CIN3 sau cancer. Majoritatea femeilor infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV de risc ridicat nu dezvoltă CIN2, CIN3 sau cancer.
- R. Nu au fost evaluate efectele altor variabile potențiale cum ar fi scurgeri vaginale, utilizarea tamponelor, spălături vaginale etc. și variabile ce țin de recoltarea eșantioanelor.
- S. Utilizarea acestui produs trebuie limitată la personalul instruit în utilizarea Aptima HPV assay.
- T. Contaminarea încrucișată a probelor poate duce la rezultate fals pozitive. Rata de transfer a testului Aptima HPV, în cadrul sistemului Panther, a fost de 0,7%, conform determinărilor dintr-un studiu non-clinic.
- U. Aptima HPV Assay trebuie interpretat împreună cu alte date clinice și de laborator aflate la dispoziția medicului.
- V. Acest test poate produce rezultate fals pozitive. Transcriptiile *in vitro* de la genotipurile HPV de risc scăzut 26, 67, 70 și 82 au demonstrat o reactivitate încrucișată cu Aptima HPV Assay.
- W. Se pot observa diferențe de performanță în cazul eșantioanelor vaginale autorecoltate în comparație cu eșantioanele de col uterin recoltate de un clinician. Paciente cu rezultate pozitive la eșantioanele vaginale autorecoltate trebuie să fie trimise la medic pentru o evaluare de urmărire.

Rezultate anticipate pentru Analizorul Panther: Prevalența mRNA HPV cu risc crescut

Prevalența infectării cu HPV de risc crescut variază pe scară largă și este influențată de o serie de factori, unde vârsta are cea mai mare contribuție.^{36, 37} Au fost desfășurate multe studii pentru a investiga prevalența HPV în baza detectării HPV DNA, însă sunt puține studii care să raporteze prevalența în baza detectării mRNA HPV oncogen. Femei din diverse centre clinice (n=18) reprezentând o amplă distribuție geografică și o populație diversă (10 state din cadrul Statelor Unite ale Americii) au fost înscrise într-un studiu clinic prospectiv, cunoscut sub numele de studiul CLEAR. Conform Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther, prevalența probelor cu mRNA HPV pozitiv observată în cadrul studiului a fost clasificată la nivel general, pe grupe de vârstă și pe centru de testare. Rezultatele pentru populații ASC-US (celule scuamoase atipice de semnificație nedeterminată) și NILM (negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate) sunt ilustrate în Tabel 1.

Tabel 1: Prevalența mRNA HPV de risc crescut pe grupe de vârstă, centru de testare și comasate

	Rata rezultatelor pozitive % (x/n)	
	Populația ASC-US (≥ 21 ani)	Populația NILM (≥ 30 ani)
Toate	42,3 (404/956)	4,7 (512/10,860)
Grupa de vârstă (ani)		
între 21 și 29	60,0 (251/418)	N/A
între 30 și 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Centru de testare		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

N/A = Nu este cazul

Conceptul studiului clinic asupra Aptima HPV Assay cu eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep

Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther a fost evaluat folosind eșantioane citologice reziduale de referință recoltate de la paciente care au consimțit, pe parcursul studiului clinic multicentric, prospectiv, din SUA, cunoscut ca studiul clinic CLEAR.³⁸

Testul Aptima HPV a fost lansat pentru prima dată pe sistemul Tigris DTS, în 2008. În 2011, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza Testul Aptima HPV pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici, alternativă la sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

Studiul CLEAR – evaluarea inițială

Studiul CLEAR s-a derulat pentru a determina performanța clinică a Aptima HPV Assay pe Analizorul Tigris DTS în detectarea neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad II sau a bolii cervicale mai grave ($\geq$ CIN2). Studiul CLEAR a constatat dintr-o evaluare inițială și o evaluare de urmărire la 3 ani. Au fost înrolate paciente fie în studiul ASC-US fie în studiul NILM în funcție de rezultatele citologice de la screening-ul de rutină ce viza cancerul cervical. Populația studiului ASC-US a inclus femei de 21 de ani și peste cu rezultate citologice ASC-US, iar populația studiului NILM a inclus femei de 30 de ani și peste cu rezultate citologice NILM. Studiul NILM a fost conceput pentru a confirma necesitatea de screening suplimentar la femeile de 30 de ani și peste, deoarece femeile din această grupă de vârstă cu rezultate citologice ce indică afecțiuni mai severe decât ASC-US trebuie să continue cu o colposcopie indiferent de starea HPV.³⁹

Au fost înscrise paciente din 18 centre clinice, în principal clinici de obstetrică/ginecologie, care acopereau o amplă distribuție geografică și o populație diversă. Pacientele eligibile au fost alocate în studiul ASC-US sau NILM în funcție de eșantionul pentru citologie în mediu lichid ThinPrep care a constituit trimiterea. La momentul inițial, restul eșantioanelor de trimitere din grupul femeilor din studiul ASC-US și studiul NILM au fost testate inițial atât cu Aptima HPV Assay pe Analizorul Tigris DTS cât și cu un test HPV DNA disponibil pe piață. Eșantioanele au fost arhivate și păstrate la -70 °C până când au fost testate cu Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther.

La momentul inițial al studiului CLEAR (faza inițială), toate pacientele din studiul ASC-US au fost trimise pentru efectuarea unei colposcopii, indiferent de rezultatele testului HPV. Au fost obținute o biopsie în cadrul unui chiuretaj endocervical (ECC) și biopsii cervicale prin ciupire (1 biopsie din fiecare din cele 4 cadrane). Dacă era vizibilă o leziune, a fost recoltată o biopsie prin ciupire (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune) iar din cadranele fără leziuni vizibile au fost recoltate biopsii la jonțiunea scuamo-cilindrică (metoda aleatorie).

În cadrul studiului NILM, pacientele cu rezultate pozitive la Testul Aptima HPV, în cadrul sistemului Tigris DTS și/sau la testul HPV ADN disponibil pe piață, precum și pacientele selectate aleatoriu cu rezultate negative la ambele teste au fost trimise pentru colposcopie pentru evaluarea inițială. Pacientele selectate aleatoriu cu rezultate negative la ambele teste au fost incluse pentru a corecta deviația de verificare cu estimări de performanță ajustată generate cu ajutorul metodei de imputare multiplă. A fost obținută o biopsie ECC de la fiecare pacientă căreia i s-a efectuat o colposcopie. Biopsiile prin ciupire au fost recoltate exclusiv din leziuni vizibile (metoda dirijată, 1 biopsie per leziune).

Starea bolii a fost determinată în baza unui panou de analiză histologică în consens, care s-a bazat pe acordul între cel puțin 2 experți patologi. Experților patologi nu li s-a prezentat

starea HPV a pacientei. De asemenea, nu li s-a prezentat starea citologică, precum nici diagnosticalele de histologie ale celuilalt. În cazul în care toți cei 3 experți aveau păreri contradictorii, toți 3 patologii au analizat lamele la un microscop multi-observație, pentru a ajunge la un consens. Investigatorilor, medicilor și pacienților nu li s-au comunicat rezultatele testului HPV până după finalizarea colposcopiei, pentru a evita influențarea.

La momentul inițial, a fost evaluată performanța clinică a Aptima HPV Assay în detecția $\geq$ CIN2 și a neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad III sau a bolii cervicale mai grave ($\geq$ CIN3), față de starea bolii cervicale stabilită la momentul inițial. A fost de asemenea stabilită performanța clinică a testului HPV DNA disponibil pe piață, în vederea comparării directe cu rezultatele Aptima HPV Assay.

Studiul CLEAR – evaluarea de urmărire

Pacientele din studiul NILM din 14 centre clinice au fost eligibile să participe la faza de urmărire de 3 ani a studiului dacă: i) la momentul inițial, li s-a efectuat o colposcopie și nu prezentau $\geq$ CIN2 sau ii) nu li s-a efectuat o colposcopie la momentul inițial. Faza de urmărire a studiului a constat în vizite anuale. La aceste vizite s-au recoltat de la fiecare pacientă probe cervicale pentru citologie, iar unele paciente au fost testate de asemenea folosind un test HPV disponibil pe piață. Pacientele cu ASC-US sau cu rezultate citologice mai severe în perioada de urmărire au fost trimise pentru colposcopie folosind aceleași proceduri de biopsie și histologie realizate pentru evaluarea inițială din studiul NILM. Starea bolii cervicale stabilită la vizita de referință a fost considerată „negativă” în funcție de citologia NILM sau, în cazul pacienților cu rezultate anormale la testele citologice, în funcție de rezultatele normale sau CIN1 indicate de un panou de analiză histologică în consens. S-a considerat că pacientele la care s-a detectat $\geq$ CIN2 în perioada de urmărire au încheiat perioada de urmărire și nu s-au prezentat la vizite după detecția $\geq$ CIN2. Perioada de urmărire a fost considerată încheiată la pacientele la care nu s-a detectat $\geq$ CIN2 în perioada de urmărire însă s-au prezentat la o vizită de studiu în anul de urmărire 1 și/sau anul de urmărire 2 și care s-au prezentat la o vizită de studiu în anul de urmărire 3.

Obiectivul studiului de urmărire a fost să compare riscul cumulat la 3 ani asociat cu boala cervicală la paciente cu rezultate pozitive la Aptima HPV Assay la momentul inițial cu riscul cumulat la 3 ani asociat cu boala cervicală la paciente cu rezultate negative la Aptima HPV Assay la momentul inițial. Starea bolii cervicale la 3 ani a fost stabilită după cum urmează:

- Stare pozitivă a bolii cervicale ($\geq$ CIN2 și/sau $\geq$ CIN3) – Paciente cu $\geq$ CIN2 detectat la momentul inițial sau pe durata urmăririi.
- Stare negativă a bolii cervicale ($<$ CIN2) – Paciente la care nu s-a detectat $\geq$ CIN2 la încheierea urmăririi și la care nu s-a considerat că starea bolii cervicale este „nedeterminată”.
- Stare nedeterminată a bolii cervicale – Paciente cu rezultate anormale la testele citologice din perioada de urmărire și care nu au obținut un rezultat ulterior la un panou de analiză histologică în consens sau pacientele cu citologie inadecvată la ultima vizită.
- Retrageră în perioada de urmărire – Paciente care nu au încheiat urmărirea și la care nu s-a considerat că starea bolii cervicale este „nedeterminată”.

A fost evaluată performanța clinică a Aptima HPV Assay în Analizorul Panther pentru detecția $\geq$ CIN2 și a $\geq$ CIN3 față de starea bolii cervicale stabilită la 3 ani.

Performanța testului cu Analizorul Panther

Populația ASC-US ≥ 21 de ani: Performanța clinică a Aptima HPV Assay

În total, în studiul ASC-US au fost înrolate 1252 de paciente cu vârsta peste 21 de ani, cu rezultate citologice ASC-US; dintre acestea, 294 de paciente au fost retrase. Restul de 958 de paciente au fost eligibile în vederea testării cu Analizorul Panther. La două paciente lipseau probe și 19 paciente au primit un diagnostic nedeterminat; toate acestea au fost excluse din analiză. Restul de 937 de paciente evaluabile aveau vârsta peste 21 de ani, cu rezultate citologice ASC-US, rezultate ale Aptima HPV Assay la Analizorul Panther și stare concluzivă a bolii. Nouăzeci și una (91) de paciente aveau ≥CIN2, iar patruzeci și una (41) aveau ≥CIN3. Prevalența ≥CIN2 și ≥CIN3 la paciente evaluabile cu rezultate citologice ASC-US a fost de 9,7%, respectiv 4,4%. Rezultatele obținute la Aptima HPV Assay în funcție de diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens sunt prezentate în Tabel 2.

Tabel 2: Populația ASC-US ≥ 21 de ani: Rezultatele obținute la Aptima HPV Assay în funcție de diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens

Rezultatul testului Aptima HPV*	Testul HPV DNA	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						Total
		Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	
Pozitiv	Pozitiv	6	178	110	40	32	1	367
Pozitiv	Negativ	0	5	2	0	2	0	9
Pozitiv	Niciun rezultat***	0	15	11	0	2	0	28
Negativ	Pozitiv	0	39	15	3	3	0	60
Negativ	Negativ	10	372	53	7	1	0	443
Negativ	Niciun rezultat***	3	39	7	0	0	0	49
Total		19	648	198	50	40	1****	956

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

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

***77 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate la testul HPV DNA, în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

****Un subiect avea adenocarcinom in situ (AIS).

Estimările performanței clinice a Aptima HPV Assay incluzând sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (PPV) și valoarea predictivă negativă (NPV) pentru detecția ≥CIN2 și ≥CIN3 pe baza evaluării tuturor biopsiilor și incluzând doar biopsiile dirijate sunt indicate în Tabel 3, la fel și estimările pentru testul HPV DNA disponibil pe piață.

Tabel 3: Populația ASC-US ≥ 21 de ani: Performanța Aptima HPV Assay și a unui test HPV DNA pentru detecția ≥CIN2 și a ≥CIN3

		Aptima HPV Assay N=937		Testul HPV DNA N=863*		
Performanță		Estimare	(CI de 95%)	Estimare	(CI de 95%)	
≥CIN2	Toate biopsiile					
	Sensibilitate (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)	
	Specificitate (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)	
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)	
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)	
	Prevalență (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)		
	Biopsii dirijate**					
	Sensibilitate (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)	
	Specificitate (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)	
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)	
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)	
	Prevalență (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)		
	≥CIN3	Toate biopsiile				
		Sensibilitate (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Specificitate (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)	
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)	
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)	
Prevalență (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)		
Biopsii dirijate**						
Sensibilitate (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)	
Specificitate (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)	
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)	
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)	
Prevalență (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)		

*74 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

**Rezultatul la testul histologic în consens a fost derivat folosind doar rezultatele din biopsiile dirijate. Pacientele fără biopsii dirijate indică o colposcopie normală și sunt incluse în aceste analize ca fiind neafectate de boală (<CIN2 sau <CIN3, după caz). Nu s-a ajuns întotdeauna la un consens atunci când s-au inclus doar biopsii dirijate.

La evaluarea tuturor biopsiilor, estimările de sensibilitate clinică ale Aptima HPV Assay și ale testului HPV DNA disponibil pe piață pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3, atunci când au fost disponibile rezultatele ambelor teste, au fost similare (diferențele de estimări de sensibilitate nu au fost semnificative statistic). Pentru $\geq$ CIN2, diferența de sensibilitate a fost de -4,5% (CI de 95%: -12,2%, 2,5%). Estimările de specificitate clinică ale Aptima HPV Assay pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 au fost mai mari decât cele ale testului HPV DNA disponibil pe piață (diferențele de estimări de specificitate au fost semnificative statistic). Pentru $\geq$ CIN2, diferența de specificitate a fost de 6,1% (CI de 95%: 4,2%, 8,2%). NPV au fost similare însă pentru detecția $\geq$ CIN2, PPV pentru Aptima HPV Assay a fost ușor mai mare decât PPV pentru testul HPV DNA disponibil pe piață (19,3% față de 18,8%).

Dintre cele 91 de cazuri $\geq$ CIN2, 60 (65,9%) au fost identificate în biopsii dirijate și 31 (34,1%) au fost identificate din biopsii aleatorii și/sau ECC (adică nu din biopsii dirijate). Aceste concluzii sunt comparabile cu rezultatele din studii publicate, în care aproximativ 25% până la 40% dintre cazurile $\geq$ CIN2 au fost identificate doar din eșantioanele de biopsie aleatorii și/sau ECC.^{40, 41} Folosind doar biopsii dirijate pentru a stabili starea bolii (presupunând că femeile fără biopsii dirijate au obținut rezultate histologice normale deoarece nu erau prezente leziuni vizibile), prevalența $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 în studiu a fost de 6,4%, respectiv 3,1%. Estimările de sensibilitate clinică pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 au fost mai mari pentru ambele teste în care s-au folosit doar biopsii dirijate față de estimările calculate folosind toate biopsiile. Specificitatea clinică obținută folosind doar biopsii dirijate a fost similară cu specificitatea obținută folosind toate biopsiile incluse, pentru ambele teste. În mod corespunzător, atunci când s-au utilizat doar biopsii dirijate, specificitatea Aptima HPV Assay a fost semnificativ superioară celei obținute la testul HPV DNA disponibil pe piață.

Estimările performanței clinice a Aptima HPV Assay și ale testului HPV DNA disponibil pe piață sunt prezentate pe grupe de vârstă în Tabel 4 și Tabel 5 ($\geq$ CIN2, respectiv $\geq$ CIN3, pe baza evaluării tuturor biopsiilor).

Tabel 4: Populația ASC-US ≥ 21 de ani: Performanța Aptima HPV Assay și a unui test HPV DNA pentru detecția ≥CIN2 pe grupe de vârstă

	Aptima HPV Assay N=937			Testul HPV DNA N=863*	
	Performanță	Estimare	(CI de 95%)	Estimare	(CI de 95%)
între 21 și 29 de ani		N=415		N=389	
	Sensibilitate (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Specificitate (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prevalență (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
între 30 și 39 de ani		N=261		N=238	
	Sensibilitate (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Specificitate (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prevalență (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 de ani		N=261		N=236	
	Sensibilitate (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Specificitate (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Prevalență (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*74 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Tabel 5: Populația ASC-US ≥ 21 de ani: Performanța Aptima HPV Assay și a unui test HPV DNA pentru detecția ≥CIN3 pe grupe de vârstă

		Aptima HPV Assay N=937		Testul HPV DNA N=863*	
Performanță		Estimare	(CI de 95%)	Estimare	(CI de 95%)
între 21 și 29 de ani		N=415		N=389	
	Sensibilitate (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specificitate (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prevalență (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
între 30 și 39 de ani		N=261		N=238	
	Sensibilitate (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specificitate (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Prevalență (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 de ani		N=261		N=236	
	Sensibilitate (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specificitate (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Prevalență (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Riscul absolut de boală ($\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3, pe baza evaluării tuturor biopsiilor) indicat de rezultatul Aptima HPV Assay și riscul relativ al bolii pentru rezultate pozitive față de negative la Aptima HPV Assay sunt indicate în Tabel 6, la fel și estimările pentru testul HPV DNA disponibil pe piață. Riscul relativ $\geq$ CIN2 a fost 7,4 (CI de 95%: 4,3, 13,0), indicând că o pacientă cu rezultat pozitiv la Aptima HPV Assay prezenta o probabilitate de 7,4 ori mai mare de a avea $\geq$ CIN2 față de o femeie cu rezultat negativ la Aptima HPV Assay. Riscul relativ $\geq$ CIN3 a fost 12,5 (CI de 95%: 4,5, 34,9).

Tabel 6: Populația ASC-US $\geq$ 21 de ani: Riscurile absolute și relative de $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA

		Aptima HPV Assay N=937		Testul HPV DNA N=863*	
Rezultatul testului		Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)
≥CIN2	Pozitiv	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negativ	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prevalență (%)		9,7 (91/937)		10,3 (89/863)
≥CIN3	Pozitiv	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negativ	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prevalență (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)

*74 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Estimările riscului absolut și relativ ($\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3, pe baza evaluării tuturor biopsiilor) pentru Aptima HPV Assay și testul HPV DNA disponibil pe piață sunt prezentate pe grupe de vârstă în Tabel 7.

Tabel 7: Populația ASC-US $\geq$ 21 de ani: Riscurile absolute și relative de $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA pe grupe de vârstă

		Aptima HPV Assay N=937		Testul HPV DNA N=863*	
Vârstă	Rezultatul testului	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)
		N=415		N=389	
între 21 și 29 de ani	Pozitiv	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
	Negativ	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
	Prevalență (%)		9,7 (61/415)		15,2 (59/389)
		N=261		N=238	
≥CIN2 între 30 și 39 de ani	Pozitiv	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
	Negativ	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
	Prevalență (%)		7,7 (20/261)		8,4 (20/238)
		N=261		N=236	
≥ 40 de ani	Pozitiv	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
	Negativ	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
	Prevalență (%)		3,8 (10/261)		4,2 (10/236)
		N=415		N=389	
între 21 și 29 de ani	Pozitiv	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Nu se poate calcula
	Negativ	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
	Prevalență (%)		6,5 (27/415)		6,4 (25/389)
		N=261		N=238	
≥CIN3 între 30 și 39 de ani	Pozitiv	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
	Negativ	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
	Prevalență (%)		3,4 (9/261)		3,8 (9/238)
		N=261		N=236	
≥ 40 de ani	Pozitiv	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
	Negativ	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
	Prevalență (%)		1,9 (5/261)		2,1 (5/236)

*74 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Populația NILM ≥ 30 de ani: Performanța clinică a Aptima HPV Assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep la momentul inițial

În total, în studiul NILM au fost înrolate 11.644 de paciente cu rezultate citologice NILM; dintre acestea, 773 de femei au fost retrase. Restul de 10.871 de paciente au fost eligibile în vederea testării cu Analizorul Panther. Unsprezece paciente au prezentat probe lipsă și au fost excluse din evaluarea inițială a Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther. Restul de 10.860 de paciente evaluabile aveau vârsta peste 30 de ani, cu rezultate citologice NILM și rezultate Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther. Dintre cele 512 paciente cu rezultate pozitive la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther, 284 au participat la colposcopia de la momentul inițial. Dintre cele 10.348 de paciente cu rezultate negative la Aptima HPV Assay, 580 au participat la colposcopia de la momentul inițial. Douăzeci (20) de paciente au avut ≥CIN2 și unsprezece (11) au avut ≥CIN3; 798 de paciente au avut histologie normală/CIN1; 46 de paciente au avut stare nedeterminată a bolii. Rezultatele obținute la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther în funcție de diagnosticul de la momentul inițial, din panoul de analiză histologică în consens, sunt prezentate în Tabel 8.

Tabel 8: Populația NILM ≥ 30 de ani: Rezultatele obținute la Aptima HPV Assay și un test HPV DNA în funcție de diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens la momentul inițial

Rezultatul Aptima HPV Assay*	Testul HPV DNA	Diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens						
		Nedeterminat**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Pozitiv	Pozitiv	11	211	12	4	7	2	247
Pozitiv	Negativ	2	19	0	0	0	1	22
Pozitiv	Niciun rezultat***	2	12	1	0	0	0	15
Negativ	Pozitiv	10	170	7	2	1	0	190
Negativ	Negativ	20	353	9	2	0	0	384
Negativ	Niciun rezultat***	1	4	0	1	0	0	6
Total		46	769	29	9	8	3****	864

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

**46 de subiecți au participat la vizita colposcopică însă nu s-a putut stabili un diagnostic din următoarele motive: eșantioane de biopsie determinate a fi inadecvate (n=29), fără biopsii recoltate (n=15), și lame de biopsie pierdute (n=2).

***21 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate la testul HPV DNA, în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

****Treți subiecți aveau adenocarcinom in situ (AIS).

În total, 10.042 de paciente au avut o stare neverificată (inclusiv nedeterminată) a bolii la momentul inițial (Tabel 9). Deoarece la colposcopie au fost trimise doar pacientele selectate aleatoriu, cu rezultate negative atât la Aptima HPV Assay pe Analizorul Tigris DTS cât și la testul HPV DNA disponibil pe piață, procentul de paciente cu stare neverificată a bolii a fost mare în acest grup (96,6%). În vederea ajustării la această deviație de verificare, s-a utilizat o metodă de imputare multiplă pentru a estima numărul de paciente afectate de boală care ar fi fost identificat dacă toate pacientele ar fi fost supuse la colposcopie. Sunt prezentate atât estimările de performanță ajustate la deviația de verificare, cât și estimările de performanță neadaptate obținute de la 818 paciente cu stare verificată a bolii la momentul inițial.

Tabel 9: Populația NILM ≥ 30 de ani: Clasificarea pacientelor NILM evaluabile în funcție de rezultatele obținute la Aptima HPV Assay și la testul HPV DNA, starea bolii ($\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3) și starea de verificare a bolii

Rezultatul testului Aptima HPV*			Total paciente	Stare a bolii verificată: $\geq$ CIN2		Stare a bolii verificată: $\geq$ CIN3		Stare a bolii neverificată
Analizorul Panther	Analizorul Tigris DTS	Testul HPV DNA		Femei afectate de boală ($\geq$ CIN2)	Femei neafectate de boală ($\geq$ CIN2)	Femei afectate de boală ($\geq$ CIN3)	Femei neafectate de boală ($\geq$ CIN3)	Femei cu stare necunoscută a bolii (% necunoscut)
Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Pozitiv	Pozitiv	Negativ	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Pozitiv	Pozitiv	Niciun rezultat**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Pozitiv	Negativ	Pozitiv	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Pozitiv	Negativ	Negativ	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Pozitiv	Negativ	Niciun rezultat**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negativ	Pozitiv	Pozitiv	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negativ	Pozitiv	Negativ	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negativ	Pozitiv	Niciun rezultat**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negativ	Negativ	Pozitiv	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negativ	Negativ	Negativ	9.354	1	321	0	322	9.032 (96,6%)
Negativ	Negativ	Niciun rezultat**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Total			10.860	20	798	11	807	10.042 (92,5%)

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

**631 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate la testul HPV DNA, în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Prevalența ajustată a $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 la paciente cu rezultate citologice NILM a fost de 0,9%, respectiv 0,4%. Estimările ajustate ale riscului absolut și relativ pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 la momentul inițial sunt prezentate în Tabel 10. Riscul relativ ajustat al $\geq$ CIN2 a fost 7,5 (CI de 95%: 2,1, 26,3), indicând că o pacientă cu rezultat pozitiv la Aptima HPV Assay prezenta o probabilitate de 7,5 ori mai mare de a avea $\geq$ CIN2 față de o femeie cu rezultat negativ la Aptima HPV Assay. Riscul relativ ajustat al $\geq$ CIN3 a fost 24,9 (CI de 95%: 2,0, 307,0). Estimările neajustate ale riscului absolut și relativ pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 la momentul inițial sunt prezentate per total în Tabel 11 și pe grupe de vârstă în Tabel 12.

Tabel 10: Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Riscurile absolute și relative de $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA (estimări ajustate la deviația de verificare) la momentul inițial

Rezultatul testului	Aptima HPV Assay		Testul HPV DNA	
	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)
$\geq$ CIN2	Pozitiv	4,5 (2,7, 7,4)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negativ	0,6 (0,2, 1,9)	0,5 (0,1, 2,1)	
	Prevalență (%)	0,9	0,9	
$\geq$ CIN3	Pozitiv	3,0 (1,6, 5,5)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negativ	0,1 (0,0, 1,7)	0,1 (0,0, 2,4)	
	Prevalență (%)	0,4	0,4	

Tabel 11: Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Riscurile absolute și relative de $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA (estimări neajustate) la momentul inițial

Rezultatul testului	Aptima HPV Assay N=818		Testul HPV DNA N=800*	
	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)
$\geq$ CIN2	Pozitiv	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negativ	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prevalență (%)	2,4 (20/818)	2,4 (19/800)	
$\geq$ CIN3	Pozitiv	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negativ	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)	0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prevalență (%)	1,3 (11/818)	1,4 (11/800)	

*18 paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Tabel 12: Populația NILM ≥ 30 de ani: Riscurile absolute și relative de ≥CIN2 și ≥CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA pe grupe de vârstă (estimări neajustate) la momentul inițial

		Aptima HPV Assay N=818		Testul HPV DNA N=800*		
Vârstă	Rezultatul testului	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	
≥CIN2	între 30 și 39 de ani	N=383		N=376		
		Pozitiv	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negativ	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prevalență (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 de ani	N=435		N=424		
		Pozitiv	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negativ	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Prevalență (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
	≥CIN3	între 30 și 39 de ani	N=383		N=376	
			Pozitiv	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)
Negativ			0,4 (1/230) (0,0, 1,6)	0,6 (1/161) (0,0, 2,2)		
Prevalență (%)			1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
≥ 40 de ani		N=435		N=424		
		Pozitiv	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Nu se poate calcula	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Nu se poate calcula
		Negativ	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Prevalență (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

*18 paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Estimările ajustate ale performanței clinice a Aptima HPV Assay incluzând sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 la momentul inițial sunt indicate în Tabel 13, la fel și estimările pentru testul HPV DNA disponibil pe piață. Estimările neajustate ale performanței clinice sunt indicate în Tabel 14. Aptima HPV Assay și testul HPV DNA disponibil pe piață au prezentat sensibilitate similară, în timp ce specificitatea a fost semnificativ superioară în cazul Aptima HPV Assay (CI de 95% fără suprapunere). Estimările valorii predictive a testului HPV DNA disponibil pe piață au fost relevante clinic și similare cu estimările pentru testul HPV DNA disponibil pe piață. NPV au fost similare însă pentru detecția $\geq$ CIN2, PPV pentru Aptima HPV Assay a fost ușor mai mare decât PPV pentru testul HPV DNA disponibil pe piață (4,5% față de 3,7%).

Tabel 13: Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Performanța Aptima HPV Assay și a unui test HPV DNA pentru detecția $\geq$ CIN2 și a $\geq$ CIN3 (estimări ajustate la deviația de verificare) la momentul inițial

	Performanță	Aptima HPV Assay		Testul HPV DNA	
		Estimare	(CI de 95%)	Estimare	(CI de 95%)
$\geq$ CIN2	Sensibilitate (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specificitate (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prevalență (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Sensibilitate (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specificitate (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prevalență (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tabel 14: Populația NILM ≥ 30 de ani: Performanța Aptima HPV Assay și a unui test HPV DNA pentru detecția ≥CIN2 și a ≥CIN3 (estimări neajustate) la momentul inițial

	Aptima HPV Assay N=818		Testul HPV DNA N=800*		
	Performanță	Estimare (CI de 95%)	Estimare (CI de 95%)		
≥CIN2	Sensibilitate (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specificitate (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prevalență (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥CIN3	Sensibilitate (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specificitate (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prevalență (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Compararea directă a Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther și a testului HPV DNA disponibil pe piață demonstrează o sensibilitate similară și o specificitate îmbunătățită semnificativ statistic a Aptima HPV Assay față de a testului HPV DNA disponibil pe piață pentru detecția $\geq$ CIN2, după cum arată raporturile între procente real pozitive și fals pozitive (Tabel 15, respectiv Tabel 16).

Tabel 15: Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Raportul de procente real pozitive (Aptima HPV Assay/testul HPV DNA) pentru pacientele cu $\geq$ CIN2 (estimări neajustate) la momentul inițial

	Testul HPV DNA		Total
	Pozitiv	Negativ	
Aptima HPV Assay	Pozitiv	13	14 (73,7%)
	Negativ	3	5
	Total	16 (84,2%)	19
Raportul de procente real pozitive = 0,88 (14/16) (CI de 95%: 0,65, 1,10)			

Tabel 16: Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Raportul de procente fals pozitive (Aptima HPV Assay/testul HPV DNA) pentru pacientele cu $<$ CIN2 (estimări neajustate) la momentul inițial

	Testul HPV DNA		Total
	Pozitiv	Negativ	
Aptima HPV Assay	Pozitiv	223	242 (31,0%)
	Negativ	177	539
	Total	400 (51,2%)	781
Raportul de procente fals pozitive = 0,61 (242/400) (CI de 95%: 0,55, 0,66)			

Populația NILM $\geq$ 30 de ani: Performanța clinică a Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther după 3 ani de urmărire

Pentru faza de urmărire au fost eligibile 10.843 de paciente cu vârsta peste 30 de ani, cu rezultate citologice NILM și rezultate valide ale Aptima HPV Assay la Analizorul Panther la momentul inițial. Dintre pacientele fără $\geq$ CIN2, 67,0% (7.247/10.823) dintre paciente au participat la o vizită de urmărire la 1 an pentru testul Papanicolau, 60,3% (6.517/10.814) la vizita de 2 ani, iar 58,7% (6.339/10.807) la vizita de 3 ani. Per total, 58,8% (6.375/10.843) dintre paciente au încheiat studiul (au prezentat $\geq$ CIN2 la momentul inițial sau pe parcursul urmăririi și/sau au participat la vizitele necesare).

Dintre cele 10.843 de paciente, 511 (4,7%) au obținut rezultate pozitive la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther la momentul inițial. Dintre aceste 511 de femei, 255 (49,9%) au avut stare pozitivă sau negativă a bolii la 3 ani, conform rezultatelor citologice sau de la colposcopie/biopsie. Restul de 10.332 de paciente au obținut rezultate negative la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther la momentul inițial. Dintre aceste 10.332 de paciente, 5.946 (57,5%) au avut stare pozitivă sau negativă a bolii la 3 ani. Dintre cele 6.201 de paciente cu stare a bolii la 3 ani, 47 de paciente au avut $\geq$ CIN2, incluzând 23 cu $\geq$ CIN3; 6.154 de paciente au avut rezultate normale/CIN1 pe baza panoului de analiză histologică în

consens. Rezultatele obținute la momentul inițial la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther și un test HPV DNA disponibil pe piață și starea bolii la 3 ani (include evaluarea inițială și de urmărire) în funcție de diagnosticul din panoul de analiză histologică în consens sunt prezentate în Tabel 17.

Tabel 17: Populația NILM ≥ 30 de ani: Clasificarea pacientelor eligibile pentru faza de urmărire pe baza rezultatelor la Aptima HPV Assay la momentul inițial, a rezultatelor obținute la testul HPV DNA la momentul inițial și a stării bolii ($\geq$ CIN2, $\geq$ CIN3, neverificat) identificate în fazele inițiale și de urmărire

Rezultatul Aptima HPV Assay	Testul HPV DNA	Total paciente	Stare a bolii verificată: $\geq$ CIN2		Stare a bolii verificată: $\geq$ CIN3		Stare a bolii neverificată	
			Femei afectate de boală ($\geq$ CIN2)	Femei neafectate de boală ($\geq$ CIN2)	Femei afectate de boală ($\geq$ CIN3)	Femei neafectate de boală ($\geq$ CIN3)	Retragere în perioada de urmărire	Nedeterminată*
Pozitiv	Pozitiv	382	23	171	16	178	167	21
Pozitiv	Negativ	97	1	48	1	48	44	4
Pozitiv	Niciun rezultat**	32	2	10	1	11	17	3
Negativ	Pozitiv	281	5	129	2	132	130	17
Negativ	Negativ	9.452	15	5.476	3	5.488	3.756	205
Negativ	Niciun rezultat**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10.843	47	6.154	23	6.178	4.378	264

*Paciente cu rezultate anormale la testele citologice din perioada de urmărire și care nu au obținut un rezultat ulterior la un panou de analiză histologică în consens sau pacientele cu citologie inadecvată la ultima vizită. 174 de paciente cu stare nedeterminată a bolii au încheiat perioada de urmărire conform protocolului.

**631 de paciente cu rezultate la Aptima HPV Assay nu au obținut rezultate HPV DNA în principal din cauza volumului insuficient de eșantion citologic.

Riscul de boală cumulat la 3 ani ($\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3) are la bază estimarea Kaplan-Meier (analiza tabelelor de viață) și include boala detectată la momentul inițial sau în perioada de urmărire. Pacientele care au prezentat semne de boală (ASC-US sau rezultate citologice mai severe) însă fără rezultat în panoul de analiză histologică în consens au fost incluse în analiză folosind o metodă de imputare multiplă pentru a anticipa numărul de paciente afectate de boală care ar fi fost identificate dacă pacientele ar fi efectuat colposcopia.

Estimările cumulate la 3 ani ale riscului absolut și relativ pentru detecția $\geq$ CIN2 și $\geq$ CIN3 sunt prezentate în Tabel 18.

Tabel 18: Populația NILM ≥ 30 de ani: Riscurile absolute și relative cumulate* la 3 ani pentru ≥CIN2 și ≥CIN3 pentru rezultatele Aptima HPV Assay și ale unui test HPV DNA la momentul inițial

		Aptima HPV Assay		Testul HPV DNA	
	Rezultatul testului	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)	Risc absolut (CI de 95%)	Risc relativ (CI de 95%)
≥CIN2	Pozitiv	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negativ	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prevalență (%)		0,68	0,68	
≥CIN3	Pozitiv	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negativ	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prevalență (%)		0,34	0,35	

*Riscurile cumulate la 3 ani ajustate pentru alte deviații posibile au fost similare cu riscurile din acest tabel. Din cauza diferențelor anticipate în ceea ce privește riscurile în anul 1 și anul 2 pentru cele două grupuri de pacienți din studiul de urmărire (cele care au efectuat colposcopie la momentul inițial și cele care nu au efectuat colposcopie la momentul inițial), a fost raportat doar riscul cumulat la 3 ani pentru grupurile mixte.

Prevalența cumulată la 3 ani a ≥CIN2 și ≥CIN3 la pacienți cu rezultate citologice NILM la momentul inițial a fost de 0,68%, respectiv 0,34%. Riscul relativ ≥CIN2 a fost 24,45 (CI de 95% 13,85, 43,15), indicând că o pacientă cu rezultat pozitiv la Aptima HPV Assay pe Analizorul Panther prezenta o probabilitate de 24,45 ori mai mare de a avea ≥CIN2 față de o femeie cu rezultat negativ la Aptima HPV Assay. Riscul relativ ≥CIN3 a fost 57,11 (CI de 95%: 21,09, 154,62).

Performanța clinică a Aptima HPV Assay cu eșantioanele pentru citologie în mediu lichid SurePath

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid SurePath au fost recoltate de la femei din Canada (n=1350) care au primit recomandare de urmărire din următoarele motive: unul sau mai multe teste Papanicolau anormale, o infecție HPV sau altele. Un alicot (0,5 ml) din fiecare eșantion a fost transferat în tubul de transfer al eșantionului Aptima apoi a fost tratat folosind soluția de transfer Aptima. Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat cu Aptima HPV Assay. Un alicot separat (1 ml) din fiecare eșantion a fost îndepărtat pentru evaluare folosind un test HPV PCR disponibil pe piață. Sensibilitatea clinică pentru detecția bolii, definită ca un rezultat histologic $\geq$ CIN3, a fost calculată atât pentru Aptima HPV Assay cât și pentru testul HPV PCR, conform Tabel 19, cu valorile predictive pozitive și negative.

Tabel 19: Performanța clinică a Aptima HPV Assay și a unui test HPV PCR pentru detecția $\geq$ CIN3

Performanță	Aptima HPV Assay N=1326		Testul HPV PCR N=1351	
	Estimare	(CI de 95%)	Estimare	(CI de 95%)
Sensibilitate (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Specificitate (%)	57,3 (716/1249)	(54,6 - 60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3 - 54,8)
PPV (%)	11,5 (69/602)	(10,3 - 12,4)	10,7 (73/684)	(9,8 - 11,4)
NPV (%)	98,9 (716/724)	(98,0 - 99,5)	99,4 (663/667)	(98,6 - 99,8)
Prevalență (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

Performanța a testului Aptima HPV cu eșantioanele de recoltare și transport al țesutului cervical

Eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep și eșantioane din trusa CSCT Aptima asociate au fost recoltate de la 735 de subiecți. Un mililitru (1,0 ml) din fiecare eșantion pentru citologie în mediu lichid ThinPrep a fost diluat în 2,9 ml de mediu de transport pentru eșantioane Aptima și un singur replicat a fost testat cu testul Aptima HPV pe sistemul Tigris DTS. Un singur replicat din fiecare eșantion CSCT a fost testat cu testul Aptima HPV. S-a determinat acordul procentual al testului Aptima HPV între eșantionul pentru citologie în mediu lichid ThinPrep și eșantionul CSCT, iar rezultatele sunt prezentate în Tabel 20.

Acordul procentual pozitiv a fost de 95,9% (CI 95%: 92,6-97,8); acordul procentual negativ a fost de 95,5% (CI 95%: 93,3-97,0), iar acordul general a fost de 95,6% (CI 95%: 93,9, -96,9). S-a observat o corelație puternică între citologia în mediu lichid și eșantioanele din trusa de transport ($\kappa = 0,90$).

Tabelul 20: Acordul general al rezultatelor testului Aptima HPV pentru eșantioanele pentru citologie în mediu lichid ThinPrep și eșantioanele din trusa de recoltare și transport al eșantioanelor de țesut cervical Aptima testate pe sistemul Tigris DTS

		Eșantion pentru citologie în mediu lichid ThinPrep		Total
		Pozitiv	Negativ	
Eșantion în trusă CSCT Aptima	Pozitiv	234	22	256
	Negativ	10	469	479
	Total	244	491	735

Acord pozitiv = 95,9% (92,6-97,8)

Acord negativ = 95,5% (93,3-97,0)

Acord general = 95,6% (93,9-96,9)

Coefficient Kappa = 0,90

Eșantioanele clinice cu HPV pozitiv cu risc ridicat și HPV negativ cu risc ridicat recoltate atât de la populațiile de screening (vizită de rutină) cât și de la cele cu trimitere (vizită de colposcopie) cu trusa Aptima CSCT au fost testate folosind Aptima HPV Assay pe Analizoarele Panther și Tigris DTS, folosind două loturi de reactivi. Acordul între Analizoarele Panther și Tigris DTS pentru eșantioane CSCT este indicat în Tabel 21.

Pentru eșantioanele CSCT, acordul general între Analizoarele Panther și Tigris DTS a fost > 98%, după cum se indică în Tabel 21. Dintre cele 632 de eșantioane clinice testate, 69 au fost CIN2+ iar 38 au fost CIN3+. Sensibilitatea Aptima HPV Assay pentru detecția CIN2+ a fost 97,1% (CI de 95% 90,0% - 99,2%) pe Analizorul Panther și 98,6% (CI de 95%: 92,2 - 99,7) pe Analizorul Tigris DTS. Sensibilitatea la detecția CIN3+ a fost 100% (CI: 90,8% - 100%) atât pe Analizorul Panther cât și Tigris DTS.

Tabel 21: Acordul rezultatelor Aptima HPV Assay pe eșantioanele Aptima CSCT testate pe Analizoarele Tigris DTS și Panther

		Analizorul Tigris DTS		Total
		Pozitiv	Negativ	
Analizorul Panther	Pozitiv	490	3	493
	Negativ	9	130	139
	Total	499	133	632

Acord general = 98,1% (CI de 96,7 - 98,9)

Acord pozitiv = 98,2% (CI de 96,6 - 99,0)

Acord negativ = 97,7% (CI de 93,6 - 99,2)

Performanța clinică a testului Aptima HPV cu eșantioanele pe tampon Aptima Multitest

Performanța clinică pentru eșantioanele vaginale recoltate cu Kitul de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest a fost demonstrată într-un studiu efectuat la paciente cu vârsta cuprinsă între 24 și 64 de ani din Anglia.⁴⁵ Pacientele eligibile (care au îndeplinit criteriile de includere și au avut rezultate HPV recoltate de clinician și autorecoltate valide) au inclus pe cele care au fost trimise la colposcopie pentru investigații suplimentare după un rezultat pozitiv sau inadecvat al testului HPV colectat de clinician în urma screeningului primar sau a rechemării timpurii cu cel mult 8 săptămâni (≤ 56 de zile) înainte de colposcopie ($n=78$) și cele în vârstă de 24-64 de ani și care trebuiau sau ar fi trebuit să efectueze screeningul de rutină pentru cancerul de col uterin ($n=903$).

Un eșantion autorecoltat și un eșantion recoltat de clinician au fost colectate de la fiecare participantă la studiu. Eșantioanele vaginale recoltate cu Kitul de prelevare a eșantioanelor pe tampon Aptima Multitest au fost preîncălzite la 90 °C timp de 75 de minute și lăsate să se răcească înainte de a fi prelucrate în Sistemul Panther.

Sensibilitatea relativă condiționată pentru eșantioanele autorecoltate a fost definită ca fiind proporția de cazuri CIN2+ detectate printr-un eșantion pozitiv recoltat de un clinician care a dat, de asemenea, un rezultat pozitiv la testul HPV pe un eșantion autorecoltat obținut în timpul unei programări pentru colposcopie de rutină.

Pentru specificitatea relativă condiționată la pacientele fără CIN2+, s-a comparat numărul de paciente din cadrul screeningului primar cu un rezultat negativ al testului pe un eșantion autorecoltat obținut la o programare de screening de rutină cu numărul de paciente cu un test negativ pe un eșantion recoltat de clinician asociat.

Sensibilitatea relativă condiționată estimată pentru neoplazia intraepitelială cervicală de grad înalt (CIN2+) a fost de 0,92 (0,86-0,96), iar pentru CIN3+ a fost de 1 (0,92-1,00). Estimarea specificității relative pentru CIN2+ a fost de 0,87 (0,85-0,89).

Limita de detecție (LoD) pentru eșantioanele cervicale la pragul clinic

Limita de detecție (LoD) la pragul clinic este concentrația de HPV RNA care determină un rezultat pozitiv (peste pragul clinic) în 95% din cazuri. LoD pentru Testul Aptima HPV a fost determinată prin testarea panourilor de diluție ale transcripțiilor in vitro (IVT) pentru toate cele 14 genotipuri cu risc ridicat și 4 linii celulare infectate cu HPV: SiHa, HeLa, MS751 și ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Pentru panourile IVT, înainte de testare mediul de transport al eșantioanelor a fost înșămânțat cu IVT în diferite concentrații apoi a fost diluat cu eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep negative individuale. Pentru panourile de celule infectate cu HPV, loturile de probe de eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep au fost înșămânțate cu celule infectate cu HPV în diferite concentrații apoi au fost diluate cu mediu de transport al eșantioanelor înainte de testare. Treizeci de replicare din fiecare nivel de copie au fost testate cu fiecare din cele două loturi de reactivi, în total 60 de replicare. Testarea s-a realizat timp de 17 zile, cu 1 până la 12 procesări pe zi și 5 replicare ale unui genotip dat și concentrație testată la fiecare procesare. Limita de detecție de 95% a fost calculată în analiză de regresie probit a rezultatelor de pozitivitate pentru fiecare panou de diluție.

Rezultatele analizei probit Tabel 22 indică faptul că HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59, 66 și 68 a stabilit limite de detecție de 95% pe mai puțin de 100 copii/reacție, iar tipurile 52, 58 și 66 au stabilit limite de detecție de 95% între 100 și 500 copii/reacție. Cele patru linii celulare testate au avut limite de detecție de 95% sub 1 celulă/reacție.

Tabel 22: Limita de detecție în eșantioanele de col uterin recoltate de clinician la pragul clinic

Analit	Limită de detecție* (CI de 95%)
HPV 16	49,4 (37,1 - 73,0)
HPV 18	44,0 (34,4 - 62,1)
HPV 31	32,5 (23,2 - 52,1)
HPV 33	67,5 (48,8 - 106,2)
HPV 35	32,7 (23,6 - 51,4)
HPV 39	20,9 (16,3 - 29,5)
HPV 45	37,1 (27,9 - 54,7)
HPV 51	51,1 (36,3 - 83,9)
HPV 52	410,2 (310,7 - 595,1)
HPV 56	59,4 (46,7 - 81,5)
HPV 58	124,1 (90,7 - 190,1)
HPV 59	81,1 (61,9 - 116,6)
HPV 66	118,5 (83,2 - 202,0)
HPV 68	22,4 (17,1 - 32,4)
SiHa	0,25 (0,19 - 0,36)
HeLa	0,11 (0,09 - 0,14)
ME180	0,10 (0,08 - 0,16)
MS751	0,17 (0,14 - 0,25)

*Copii per reacție pentru IVT și celule per reacție pentru linii celulare

Limita de detecție (LoD) pentru eșantioanele vaginale la pragul clinic

LoD pentru Testul Aptima HPV a fost determinată prin testarea panourilor de diluție ale IVT pentru toate cele 14 genotipuri cu risc ridicat și 4 linii celulare infectate cu HPV (SiHa, HeLa, ME180 și MS751) în matricea de eșantioane vaginale autorecoltate amestecate cu rezultate negative la HPV. Fiecare lot negativ de matrice de tampon vaginal fost îmbogățit cu concentrații țintă sub, la și peste LoD. Au fost testate douăzeci de replici ale fiecărei concentrații cu fiecare dintre cele 2 loturi de reactivi utilizând 2 sisteme Panther/Panther Fusion. LoD la pragul clinic a fost definită ca fiind concentrația ARN HPV care a determinat un rezultat pozitiv în cel puțin 95% din cazuri.

Tabel 23 include LoD stabilită din lotul de reactivi care produce cea mai conservativă (cea mai mare) LoD cu un interval de încredere de 95% bilateral. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 și 68 au avut limite de detecție de 95% de sub 100 de copii/reacție; iar HPV 52, 56, 58 și 59 au avut limite de detecție de 95% între 100 și 600 de copii/reacție. Cele 4 linii celulare au o limită de detecție de 95% la 1 sau de sub 1 celulă/reacție.

Tabel 23: Limita de detecție pentru eșantioanele vaginale autorecoltate la pragul clinic

Țintă	Limită de detecție*	IÎ 95%
HPV 16	50	76,4% - 99,1%
HPV 18	75	83,9% - 100%
HPV 31	30	76,4% - 99,1%
HPV 33	30	76,4% - 99,1%
HPV 35	5	76,4% - 99,1%
HPV 39	5	83,9% - 100%
HPV 45	30	76,4% - 99,1%
HPV 51	30	76,4% - 99,1%
HPV 52	600	76,4% - 99,1%
HPV 56	100	83,9% - 100%
HPV 58	100	83,9% - 100%
HPV 59	100	76,4% - 99,1%
HPV 66	50	76,4 - 99,1%
HPV 68	10	76,4% - 99,1%
SiHa	1	83,9% - 100%
HeLa	0.2	76,4% - 99,1%
ME180	0.03	83,9% - 100%
MS751	0.1	76,4% - 99,1%

*Copii per reacție pentru IVT și celule per reacție pentru linii celulare

Precizia testului

Precizia Aptima HPV Assay a fost evaluată în două studii folosind același panou cu 20 de membri. Studiul 1 s-a derulat în 3 centre, 2 externe și 1 intern, iar Studiul 2 s-a derulat intern. Panoul a inclus 13 membri cu HPV pozitiv, având concentrații la sau peste limita de detecție a testului (pozitivitate anticipată: $\geq 95\%$), 3 membri cu HPV pozitiv, având concentrații sub limita de detecție a testului (pozitivitate anticipată: $> 0\%$ până la $< 25\%$) și 4 membri cu HPV negativ. Membrii panoului cu HPV pozitiv au fost pregătiți prin înșămânțarea transcripțiilor (IVT) RNA în Soluție PreservCyt diluată în mediul de transport al eșantioanelor (STM) sau în celulele de cultură infectate cu HPV (SiHa, HeLa, ME180 and MS751; ATCC, Manassas, Virginia), în eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep negative, în lot de probe, diluate cu STM. Membrii panoului cu HPV negativ au fost pregătiți cu Soluție PreservCyt sau eșantioane pentru citologie în mediu lichid ThinPrep negative, în loturi de probe, diluate cu STM.

În Studiul 1, 2 operatori de la fiecare dintre cele 3 centre de testare (1 instrument per centru) au elaborat două fișe de lucru zilnice (1 pentru fiecare lot de reactiv) pentru Aptima HPV Assay, timp de 3 zile. Fiecare fișă de lucru conținea câte 3 replicare de la fiecare dintre membrii panoului de reproductibilitate. O sută opt (108) tuburi de probă individuale au fost testate pentru fiecare membru al panoului (3 centre x 1 instrument x 2 operatori x 2 loturi x 3 fișe de lucru x 3 replicare). În Studiul 2, testarea s-a realizat intern, timp de 13 zile, cu un total de 162 de reacții testate pentru fiecare membru al panoului (1 centru x 3 instrumente x 3 operatori x 3 loturi x 2 fișe de lucru x 3 replicare).

Membrii panelului sunt descriși în Tabel 24a (membrii panelului cu rezultate pozitive preconizate) și în Tabel 24b (membrii panelului cu rezultate negative preconizate), alături de rezumatul acordului cu rezultatele preconizate și valorile S/CO ale analiților la percentilele 2,5, 50 și 97,5 ale distribuției S/CO. Variabilitatea S/CO ale analiților pentru membrii panelului cu rezultate pozitive preconizate este prezentată în Tabel 25 pentru Studiul 1 și în Tabel 26 pentru Studiul 2.

Tabelul 24a: Studiu 1 și 2 de precizie a Aptima HPV Assay: Descrierea panoului, acordul pozitiv și distribuția valorilor S/CO ale analitului în percentile pentru membrii panoului cu rezultate pozitive anticipate

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	Studiu 1 (3 unități de testare)				Studiu 2 (1 unitate de testare)			
	% acord pozitiv (CI 95%)	S/CO analiți Percentilă			% acord pozitiv (CI 95%)	S/CO analiți Percentilă		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
Mostră clinică 1 HPV înalt pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
Mostră clinică 2 HPV înalt pozitiv	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
IVT HPV 16 (1830 copii)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
IVT HPV 18 (1550 copii)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
Mostră clinică 1 HPV slab pozitiv	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
Mostră clinică 2 HPV slab pozitiv	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
Mostră clinică 3 HPV slab pozitiv	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
Mostră clinică 4 HPV slab pozitiv	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
IVT HPV 16 (183 copii)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
IVT HPV 18 (155 copii)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
Celule MS751 (0,63 celule)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
Celule HeLa (0,35 celule)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
Celule SiHa (0,90 celule)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = transcripție in vitro

*% acord pozitiv preconizat ~95%; valoare redusă observată, posibil din cauza variabilității de producție a membrului panoului.

Tabelul 24b: Studiu 1 și 2 de precizie a Aptima HPV Assay: Descrierea panoului, acordul negativ și distribuția valorilor S/CO ale analitului în percentile pentru membrii panoului cu rezultate negative anticipate

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	Studiu 1 (3 unități de testare)				Studiu 2 (1 unitate de testare)			
	% acord negativ (CI 95%)	S/CO analiți Percentilă			% acord negativ (CI 95%)	S/CO analiți Percentilă		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
Celule MS751 (0,005 celule)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
Celule SiHa (0,008 celule)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
Celule HeLa (0,02 celule)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
Probă clinică negativă 1-HPV	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
Probă clinică negativă 2-HPV	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
Soluție PreservCyt 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
Soluție PreservCyt 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Tabel 25: Studiu 1 de precizie a Aptima HPV Assay: Variabilitatea semnalului pentru membrii panoului cu rezultate pozitive anticipate

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	n	S/CO mediu	Între instrumente		Între operatori		Între loturi		Între Fișe de lucru		În Fișe de lucru		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Eșantion clinic 1 HPV pozitiv înalt	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Eșantion clinic 2 HPV pozitiv înalt	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
IVT HPV 16 (1830 de copii)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
IVT HPV 18 (1550 de copii)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Eșantion clinic 1 HPV pozitiv scăzut	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Eșantion clinic 2 HPV pozitiv scăzut	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Eșantion clinic 3 HPV pozitiv scăzut	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Eșantion clinic 4 HPV pozitiv scăzut	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
IVT HPV 16 (183 de copii)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
IVT HPV 18 (155 de copii)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Celule MS751 (0,63 celule)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Celule HeLa (0,35 celule)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Celule SiHa (0,90 celule)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = coeficient de variație; IVT = transcripție in vitro; SD = deviație standard

*Douăsprezece probe au avut rezultate invalide la Aptima HPV Assay (1 pentru proba clinică 1 cu HPV pozitiv înalt, 1 pentru proba clinică 2 cu HPV pozitiv înalt, 1 pentru IVT HPV 16 (1830 de copii), 1 pentru IVT HPV 18 (1550 de copii), 1 pentru proba clinică 1 cu HPV pozitiv scăzut, 6 pentru IVT HPV 16 (183 de copii) și 1 pentru celulele SiHa (0,90 celule)).

Notă: Variabilitatea față de unii factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea cauzată de factorii respectivi este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt indicate ca având valoarea zero.

Tabel 26: Studiu 2 de precizie a Aptima HPV Assay: Variabilitatea semnalului pentru membrii panoului cu rezultate pozitive anticipate

Descrierea panoului (copii sau celule/reacție)	n	S/CO mediu	Între instrumente		Între operatori		Între loturi		Între Fișe de lucru		În Fișe de lucru		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Eșantion clinic 1 HPV pozitiv înalt	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Eșantion clinic 2 HPV pozitiv înalt	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
IVT HPV 16 (1830 de copii)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
IVT HPV 18 (1550 de copii)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Eșantion clinic 1 HPV pozitiv scăzut	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Eșantion clinic 2 HPV pozitiv scăzut	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Eșantion clinic 3 HPV pozitiv scăzut	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Eșantion clinic 4 HPV pozitiv scăzut	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
IVT HPV 16 (183 de copii)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
IVT HPV 18 (155 de copii)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Celule MS751 (0,63 celule)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Celule HeLa (0,35 celule)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Celule SiHa (0,90 celule)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = coeficient de variație; IVT = transcripție in vitro; SD = deviație standard

*Șase probe au avut rezultate invalide la Aptima HPV Assay (1 pentru proba clinică 1 cu HPV pozitiv înalt, 1 pentru IVT HPV 16 (1830 de copii), 1 pentru proba clinică 3 cu HPV pozitiv scăzut, 3 pentru IVT HPV 18 (155 de copii)).

Notă: Variabilitatea față de unii factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea cauzată de factorii respectivi este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt indicate ca având valoarea zero.

Reactivitate încrucișată

Notă: Testarea cu organisme cu potențial reactiv încrucișat pentru testul Aptima HPV s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Testul Aptima HPV a fost lansat pentru prima dată pe sistemul Tigris DTS, în 2008. În 2011, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza testul Aptima HPV pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici, alternativă la sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

Specificitatea analitică a testului Aptima HPV a fost evaluată cu soluție PreservCyt în diluție 1:2.9 în MTE și îmbogățită cu bacterii, levuri sau fungi de cultură; viruși de cultură; sau transcripții *in vitro* de HPV cu risc redus. Organismele și concentrațiile de testare sunt identificate în Tabel 27. Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu specificitatea testării s-au bazat pe pozitivitate. Reactivitatea încrucișată a fost observată în cazul genotipurilor HPV cu risc redus 26, 67, 70 și 82, dar nu și cu oricare dintre celelalte organisme testate.

Tabelul 27: Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată

Organism	Test Concentrație cu Fără reactivitate încrucișată	Organism	Test Concentrație cu Fără reactivitate încrucișată
Bacterii			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Lactobacillus mucosae</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Leptotrichia buccalis</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ CFU/ml	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bifidobacterium longum</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> și <i>Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ CFU/ml 2,3x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
<i>Campylobacter jejuni</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Prevotella bivia</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Eggerthella lenta</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Sneathia amnii</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml

Tabelul 27: Panoul pentru specificitatea analitică: Organisme și concentrație fără reactivitate încrucișată (*continuare*)

Organism	Test Concentrație cu Fără reactivitate încrucișată	Organism	Test Concentrație cu Fără reactivitate încrucișată
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1x10 ⁶ copii genomice/ml
<i>Lactobacillus iners</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml		
Drojdii/protozoare			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Pichia fermentans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Trichomonas tenax</i> *	1x10 ⁶ celule/ml**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1x10 ⁵ celule/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ celule/ml
Virusuri			
Adenovirus 2	1x10 ⁷ vp/ml	Virusul Herpes simplex de tip 1	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Adenovirus 40*	1x10 ⁵ copii genomice/ml	Virusul Herpes simplex de tip 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	5,6x10 ² TCID ₅₀ /ml	HIV-1	1,0x10 ⁶ copii/ml
Virusul Epstein-Barr	4,3x10 ⁶ vp/ml	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Genotipuri HPV nevizate			
HPV 6	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 61	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 11	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 67	1 copie/ml
HPV 26	2,5 copii/ml	HPV 69	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 30	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 70	1 copie/ml
HPV 34	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 71	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 42	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 73	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 43	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 81	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 44	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 82	1 copie/ml
HPV 53	2,5x10 ⁶ copii/ml	HPV 85	2,5x10 ⁶ copii/ml
HPV 54	2,5x10 ⁶ copii/ml		

vp = particule virale; CFU = unități formatoare de colonii; TCID₅₀ = doză infectare cultură țesut 50

Notă: Cu caractere îngroșate sunt indicate tipurile în cazul cărora reactivitatea încrucișată (pozitivitate > 5%) a fost observată la testarea în concentrații mai mari decât cele menționate în tabel.

*Au fost evaluate organisme suplimentare pentru reactivitate încrucișată și interferență microbiană pentru eșantioane vaginale autorecoltate. Un panel format din 15 organisme a fost testat în STM în absența sau în prezența celulelor SiHa la 3X LoD. Nu a fost observată reactivitate încrucișată sau interferență microbiană pentru niciunul dintre organismele la concentrațiile enumerate.

** Nu a fost observată nicio reactivitate încrucișată pentru *Trichomonas tenax*. În timp ce pozitivitatea de 100% pentru HPV țintă (celule SiHa la 3X LoD) a fost menținută în prezența *Trichomonas tenax*, s-a observat o reducere a valorilor S/CO, care a fost recuperată la retestarea la 1x10⁵ celule/ml.

Sensibilitatea analitică a testului Aptima HPV în prezența microorganismelor a fost evaluată cu același panou descris în Tabel 27, care a fost, de asemenea, înșămânțat cu o concentrație scăzută de celule SiHa infectate cu HPV (1 celulă per reacție). Criteriile de studiu pentru a evalua efectul prezenței microorganismelor în legătură cu sensibilitatea testării s-au bazat pe pozitivitate. Sensibilitatea testului Aptima HPV nu a fost afectată de niciunul dintre organisme testate.

Interferență

Notă: Testarea cu substanțe cu potențial de interferență pentru Testul Aptima HPV s-a realizat utilizând sistemul Tigris DTS. Testul Aptima HPV a fost lansat pentru prima dată pe sistemul Tigris DTS, în 2008. În 2011, indicațiile au fost extinse pentru a utiliza Testul Aptima HPV pe sistemul Panther. Sistemul Panther este o platformă de instrumente mai mici comparativ cu sistemul Tigris DTS. Ambele sisteme sunt destinate pentru a automatiza complet testarea acidului nucleic amplificat în testele de diagnostic. Testarea performanței analizei selectate, finalizată pe sistemul Tigris DTS, a fost folosită pentru a sprijini performanța testului pe sistemul Panther.

Substanțele descrise în Tabel 28 au fost îmbogățite individual în soluție PreservCyt la 1% și 10% v/v sau w/v, diluate în MTE și apoi testate cu testul Aptima HPV. Toate substanțele au fost testate în prezența și absența celulelor de cultură infectate cu HPV (SiHa, 3 celule/reacție). S-a observat interferența cu doi dintre cei șapte lubrifianți cu conținut de Polyquaternium 15 și la unul dintre cele cinci medicamente anti-fungice cu conținut de tioconazol. Nu s-a observat interferență cu niciuna dintre celelalte substanțe testate.

Tabelul 28: Substanțe testate pentru interferența posibilă cu testul Aptima HPV

Categoria de produs	Marca sau tipul produsului	Cea mai ridicată concentrație* testată care nu a afectat realizarea testului
Lubrifiant	KY Sensual Mist	10% v/v
	KY Warming Jelly	10% w/v
	KY Warming Liquid	10% v/v
	Lubrifiant personal marca CVS	10% w/v
	Loțiune de masaj cu acțiune termică și lubrifiant personal marcă țintă	10% v/v
	Lubrifiant personal Astroglide**	0,3% w/v (0,075% w/v mostră testare)
	Lichid lubrifiere marcă țintă**	0,1% v/v (0,025% v/v mostră testare)
Spermicid	Contraceptiv vaginal Gynol II formulă originală	10% w/v
	Contraceptiv vaginal Gynol II Extra Strength	10% w/v
	Spumă contraceptivă vaginală Delfen	10% w/v
	Contraceptiv vaginal Encare	10% w/v
	Contraceptiv vaginal Conceptrol	10% w/v
Medicație anti-fungică/ anti-prurit	Vagisil Maximum Strength	10% w/v
	Monistat Soothing Care	10% w/v
	Monistat 3 Combination Pack	10% w/v
	Tioconazol 1 marcă țintă	0,3% w/v (0,075% w/v mostră testare)
	Miconazole 3 marcă țintă	10% w/v

Tabelul 28: Substanțe testate pentru interferența posibilă cu testul Aptima HPV (*continuare*)

Categoria de produs	Marca sau tipul produsului	Cea mai ridicată concentrație* testată care nu a afectat realizarea testului
Gel antibiotic†	Gel Metronidazol	123 µg/ml
Cremă antivirală†	Cremă Zovirax (aciclovir)	66 µg/ml
	Crema Abreva pentru răceală	5% w/v
Cremă pentru hemoroizi†	Cremă pentru hemoroizi Anusol††	1% w/v
	Cremă pentru hemoroizi Preparation H	5% w/v
Cremă pe bază de steroizi†	Cremă de ameliorare a mâncărimilor Cortizone-10 Max Strength	5% w/v
Gel de duș†	Soluție antiseptică Dynarex Povidone-Iodine Prep	5% v/v
	Duș intim Summer's Eve, oțet de curățare suplimentară și apă	5% v/v
	Gel de duș Summer's Eve Odor Reduction	5% w/v
Gel de spălare feminin†	Gel de spălare Summer's Eve	5% v/v
	Gel intim Vagisil	5% v/v
Gel de eliminare a mirosurilor†	Gel de eliminare a mirosurilor RepHresh	5% v/v
Dezinfectant pentru mâini†	Dezinfectant pentru mâini Germ-X	5% w/v
Săpun de mâini†	Săpun de mâini lichid antibacterian Dial	5% w/v
	Săpun de mâini cu gel Method	5% w/v
Loțiune†	Loțiune de corp NIVEA	5% w/v
	Loțiune hidratantă CeraVe	5% w/v
Loțiune de protecție solară†	Loțiune de protecție solară Neutrogena	5% w/v
	Loțiune solară hidratantă NIVEA	5% w/v
	Loțiune de protecție solară Coppertone Sport Mineral††	2,5% w/v
Acid acetic glacial	EMD M/N AX0073-11	10% v/v
Sânge integral	Sânge integral	10% v/v
Mucus†	Mucină porcină††	2,5% w/v
Hormoni intravaginali†	Estradiol (estrogen)	7,5 pg/ml
	Progesteron	0,18 mg/ml
Fluid seminal†	Fluid seminal	5% v/v
Leucocite†	Leucocite	1x10 ⁶ celule/ml

*Concentrația în eșantionul cu soluția PreservCyt; concentrația eșantionului de testare este 1/4 din concentrația datorită transferului de Eșantion în soluția PreservCyt în tubul de transfer care conține STM.

**Lubrifiant de uz intim ce conține Polyquaternium 15.

†Alte substanțe au fost evaluate pentru interferență în eșantioanele vaginale autorecoltate. Un panel format din 15 substanțe a fost testat în STM în absența sau în prezența celulelor SiHa la 3X LoD.

††Interferența a fost observată alături de următoarele în prezența unor concentrații mai mari decât cele specificate: cremă pentru hemoroizi (care conține oxid de zinc, oxid de bismut și balsam de Peru) la 1% w/v, cremă de protecție solară (care conține oxid de zinc) la 2,5% w/v și mucus la 2,5% w/v.

Bibliografie

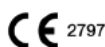
1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lynge E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lynge E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.
45. **Mathews, C. S., Sargent, A., Cuschieri, K., Rebolj, M., Brentnall, A. R., Mackie, A., Mills, C., Martinelli, C., Wright, A. M., Hunt, K., Bird, A., Patel, H., Smith, D., Johnson, T., Ellis, K., Hunt, M., & Denton, K.** 2025. HPValidate-human papillomavirus testing with DNA and mRNA assays on self-collected samples in cervical screening: comparison of test characteristics on three self-sampling devices. *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

Date de contact și istoricul versiunilor



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor

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.

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

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

SurePath și PrepStain sunt mărci comerciale ale BD.

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

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

©2016–2026 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-22202-3101 Rev. 003

2026-04

Istoric revizuiri	Data	Descriere
AW-22202-3101 Rev. 001	Martie 2023	- Au fost create Instrucțiunile de utilizare pentru testul Aptima™ HPV (sistem Panther™) AW-22202 Rev. 001 pe baza AW-14517 Rev. 007 pentru conformitate cu reglementările IVDR. - S-a actualizat Utilizarea preconizată, prin eliminare trimerilor la utilizarea pe sistemul Tigris DTS. - Adăugarea Rezumatului siguranței și performanțelor. - S-a actualizat secțiunea Informații pericole UE. - S-au actualizat secțiunile Avertismente și precauții, Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor, Recoltarea și depozitarea eșantioanelor, Reactivi și materiale furnizate, Materiale necesare, dar disponibile separat, Procedura de testare cu sistemul Panther, Limitări, Tabele privind precizia testului, Reactivitate încrucișată, Interferență și Bibliografie. - Actualizarea informațiilor de contact, inclusiv: Reprezentant CE, marcaj CE, reprezentant Australia și asistență tehnică. - Diferite actualizări de stil și formatare.
AW-22202-3101 Rev. 002	August 2024	Tabel „Performanțe clinice ale probelor SurePath” actualizat.
AW-22202-3101 Rev. 003	Aprilie 2026	- Au fost adăugate informații de siguranță, cum ar fi bunele practici standard și precauțiile universale - A fost actualizat Tabelul SDS - Au fost actualizate instrucțiunile privind Pregătirea reactivilor unei noi truse - A fost actualizată secțiunea Limitări - A fost adăugată secțiunea Performanța clinică a Testului Aptima HPV cu eșantioanele pe tampon Aptima Multitest - A fost actualizat tabelul Interferența substanțelor și organism/concentrația - Au fost eliminate secțiunile Pre și Post-cytology ThingPrep Processor - Au fost actualizate informațiile din Bibliografie