

## Test Aptima HPV (sistem Panther)

Navodila za uporabo  
Za diagnostično uporabo *in vitro*  
Samo za izvoz iz ZDA.

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Splošne informacije</b>                                                            | <b>2</b>  |
| Predvidena uporaba                                                                    | 2         |
| Povzetek in razlaga testa                                                             | 2         |
| Načela postopka                                                                       | 3         |
| Povzetek o varnosti in učinkovitosti                                                  | 4         |
| Opozorila in previdnostni ukrepi                                                      | 4         |
| Zahteve za shranjevanje reagenta in rokovanje z njim                                  | 7         |
| Zbiranje in shranjevanje primerkov                                                    | 7         |
| <b>Sistem Panther</b>                                                                 | <b>10</b> |
| Priloženi reagenti in materiali                                                       | 10        |
| Potrebni materiali, ki so na voljo posebej                                            | 11        |
| Izbirni materiali                                                                     | 12        |
| Testni postopek pri sistemu Panther                                                   | 12        |
| Opombe k postopku                                                                     | 15        |
| <b>Postopki kontrole kakovosti</b>                                                    | <b>16</b> |
| <b>Interpretacija testa</b>                                                           | <b>17</b> |
| <b>Omejitve</b>                                                                       | <b>18</b> |
| <b>Pričakovani rezultati sistema Panther: pogostost mRNA visokotvegane virusa HPV</b> | <b>20</b> |
| <b>Učinkovitost testa na sistemu Panther</b>                                          | <b>23</b> |
| <b>Literatura</b>                                                                     | <b>54</b> |
| <b>Kontaktne podatki in zgodovina revizij</b>                                         | <b>56</b> |

## Splošne informacije

### Predvidena uporaba

Test Aptima HPV je test za dokaz prisotnosti nukleinske kisline z amplifikacijo tarče za kvalitativno zaznavanje virusne informacijske RNK (mRNK) gena E6/E7 *in vitro* pri 14 vrstah humanega papilomskega virusa (HPV) z visokim tveganjem (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Test Aptima HPV ne ločuje med 14 vrstami z visokim tveganjem.

- Test Aptima HPV Assay je indiciran za uporabo pri presejanju bolnic z rezultati testa PAP ASC-US (atipičnimi ploščatimi celicami nedoločenega pomena) za ugotavljanje potrebe po napotitvi na kolposkopijo. Rezultati tega testa niso namenjeni preprečevanju odhoda žensk na kolposkopijo.
- Test Aptima HPV je mogoče uporabiti skupaj s citologijo materničnega vratu za dodatno presejanje (sotestiranje) za oceno prisotnosti ali odsotnosti visokotveganih vrst virusa. Te informacije je, skupaj z zdravnikovo presojo anamneze citoloških izvidov, drugih dejavnikov tveganja in strokovnih smernic, mogoče uporabiti pri vodenju obravnave bolnice.
- Test Aptima HPV Assay je mogoče, skupaj s citologijo materničnega vratu ali brez nje, uporabiti kot primarni presejalni test prve izbire za odkrivanje tistih žensk, pri katerih obstaja povečano tveganje za razvoj raka na materničnem vratu ali prisotnosti bolezni visoke stopnje. Te informacije je, skupaj z zdravnikovo presojo anamneze presejanja pri bolnici, drugih dejavnikov tveganja in strokovnih smernic, mogoče uporabiti pri vodenju obravnave bolnic.

Test Aptima HPV se lahko uporablja za testiranje naslednjih vrst primerkov na sistemu Panther: primerkov materničnega vratu, ki jih odvzame zdravnik, zbranih v vialah ThinPrep Pap Test, ki vsebujejo raztopino PreservCyt pred ali po obdelavi testa Pap, primerkov materničnega vratu, zbranih s kompletom Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit, ali primerkov materničnega vratu, zbranih v tekočini SurePath Preservative Fluid, ali samostojno odvzetih vaginalnih primerkov, zbranih z uporabo kompleta za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima.

### Povzetek in razlaga testa

Rak materničnega vratu je eden najpogostejših rakov pri ženskah na svetu. Virus HPV je etiološki agens, ki je odgovoren za več kot 99 % vseh pojavitev raka na materničnem vratu.<sup>1, 2, 3</sup> Virus HPV je pogost, spolno prenosljiv virus iz DNA, ki ga sestavlja več kot 100 genotipov.<sup>4</sup>

Genom virusa HPV je krožna dvojna vijačnica DNA, ki po dolžini vsebuje približno 7900 baznih parov. Genom ima osem prekrivajočih se odprtih bralnih okvirjev. Obstaja šest zgodnjih (E) genov, dva pozna (L) gena in ena neprevedena dolga kontrolna regija. Gena L1 in L2 kodirata veliko in malo kapsidno beljakovino. Zgodnji geni regulirajo podvojevanje virusa HPV. Gena E6 in E7 iz visokotveganih vrst virusa HPV sta znana onkogeni. Beljakovine, izražene iz policistronske mRNA gena E6/E7, spreminjajo delovanje celične beljakovine p53 in retinoblastomske beljakovine, kar povzroči motnje pri nadzornih točkah celičnega ciklusa in nestabilnost celičnega genoma.<sup>1, 4</sup>

Za patogene ali visokotvegane za bolezen materničnega vratu velja štirinajst genotipov virusa HPV.<sup>5</sup> Več študij je povežalo genotipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68 z napredovanjem bolezni.<sup>2, 6, 7</sup> Pri ženskah z nenehno okužbo z eno od teh vrst je tveganje za razvoj hude displazije ali karcinoma materničnega vratu povečano.<sup>5, 8</sup>

Okužbe z virusom HPV so zelo pogoste, pri večini žensk pa izginejo v 6 do 12 mesecih.<sup>2, 9</sup> Prisotnost nukleinske kisline virusa HPV ne pomeni, da je prisotna displazija ali rak materničnega vratu. Vendar je pristop, ki je pri odkrivanju bolezni materničnega vratu učinkovit, ciljanje tistih onkogenih elementov virusa HPV, ki prispevajo k nenehni virusni okužbi in pretvorbi celic.<sup>10</sup>

### **Klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay pri primarnem presejanju za rak na materničnem vratu**

Klinično učinkovitost testa Aptima HPV, uporabljenega pri primarnem presejanju, so v več študijah preučevali neodvisni raziskovalci. Vsaj 25 strokovno pregledanih publikacij<sup>11-35</sup> 15 različnih kliničnih študij poroča o učinkovitosti testa Aptima HPV pri primarnem presejanju pri ženskah, ki so vpisane v enajstih državah (Kitajska, Kanada, Francija, Mehika, Anglija, Danska, Nizozemska, Združene države, Nemčija, Švedska in Tajsko). Podatki iz teh študij kažejo, da je klinična učinkovitost testa Aptima HPV podobna klinični učinkovitosti drugih klinično potrjenih testov za virus HPV pri primarnem presejanju za predrakave in rakave spremembe na materničnem vratu.

### **Načela postopka**

Pri testu Aptima HPV Assay so trije koraki, ki se izvajajo v eni epruveti: zajem tarče, amplifikacija tarče z metodo amplifikacije, posredovane s prepisovanjem (Transcription-Mediated Amplification, TMA)<sup>42</sup> in zaznavanje produktov amplifikacije (amplikonov) s testom zaščite hibridizacije (Hybridization Protection Assay, HPA).<sup>43</sup> Test vključuje notranjo kontrolo (Internal Control, IC) za spremljanje zajemanja, amplifikacije in zaznavanje nukleinske kisline ter napake upravljavca in instrumenta.

Primerki so zbrani v epruveti ali preneseni v epruveto, ki vsebuje transportni medij za primerke (Specimen Transport Media, STM) ter lizira celice, sprošča mRNA in jo med shranjevanjem ščiti pred razpadanjem. Pri izvedbi testa Aptima HPV Assay je tarčna mRNA izolirana iz primerka z uporabo oligomerov za zajem, ki so povezani z magnetnimi mikrodelci. Oligomeri za zajem vsebujejo zaporedja, ki so komplementarna specifičnim regijam tarčnih molekul mRNA virusa HPV in nizu ostankov deoksiadenozina. Med korakom hibridizacije se regije oligomerov za zajem, specifične za zaporedje, vežejo na specifične regije tarčne molekule mRNA virusa HPV. Tarčni kompleks oligomerov za zajem je nato z zmanjšanjem temperature reakcije na sobno temperaturo zajet iz raztopine. S tem znižanjem temperature lahko pride do hibridizacije med regijo deoksiadenozina na oligomerju za zajem in molekulah polideoksitimidina, ki so kovalentno pritrjene na magnetne delce. Nanje vezane mikrodelfce, vključno z zajetimi tarčnimi molekulami mRNA virusa HPV, magneti povlečejo na stranski del reakcijske epruvete, supernatant pa je aspiriran. Delci se izperejo, da je odstranjena preostala matrike primerka, ki bi lahko vsebovala zaviralce amplifikacije.

Ko je zajem tarče dokončan, je mRNA virusa HPV amplificirana z metodo TMA – metodo amplifikacije tarč na podlagi prepisovanja, pri kateri sta uporabljena dva encima, reverzna transkriptaza M-MLV in polimeraza RNA T7. Z reverzno transkriptazo je ustvarjena kopija DNA zaporedja tarčne mRNA, ki vsebuje promotorsko zaporedje za polimerazo RNA T7. Polimeraza RNA T7 iz predloge za kopijo DNA proizvede več kopij amplikona RNA.

Amplikon je zaznan s testom HPA, pri katerem so uporabljene enovijačne sonde nukleinske kisline s kemoluminiscentnimi oznakami. Označene sonde nukleinske kisline hibridizirajo posebej v amplikonu. Izbirni reagent razlikuje med hibridiziranimi in nehibridiziranimi sondami, tako da deaktivira oznako nehibridiziranih sond. Med korakom zaznavanja je svetloba, ki jo oddajajo hibridi RNA:DNA, z luminometrom izmerjena v obliki signalov fotonov, imenovanih relativne svetlobne enote (Relative Light Units, RLU). Končni rezultati testa so interpretirani na podlagi razmerja med signalom in mejno vrednostjo analita (signal-to-cutoff, S/CO).

Vsaki reakciji je prek reagenta za zajem tarče dodana notranja kontrola. Notranja kontrola spremlja korake zajema tarče, amplifikacije in zaznavanja pri testu. Signal notranje kontrole v vsaki reakciji se od signala virusa HPV razlikuje po različni kinetiki oddajanja svetlobe iz sond z različnimi oznakami.<sup>44</sup> Za notranjo kontrolo specifični ampikon je zaznan s sondo s hitrim oddajanjem svetlobe (bliskajočo sondo). Aplikon, ki je specifičen za virus HPV, je zaznan s sondami, ki svetlobo oddajajo razmeroma počasneje (sijočimi sondami). Dvojni kinetični test (Dual Kinetic Assay, DKA) je metoda za razlikovanje med signali oznak bliskajočih se in sijočih sond.<sup>44</sup>

## Povzetek o varnosti in učinkovitosti

Povzetek o varnosti in učinkovitosti (SSP) je na voljo v Evropski bazi podatkov o medicinskih pripomočkih (Eudamed), v kateri je povezan z identifikatorji pripomočkov (osnovni UDI-DI). Za iskanje SSP za test Aptima HPV glejte osnovni edinstveni identifikator pripomočka (BUDI), ki je: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

## Opozorila in previdnostni ukrepi

- A. Za diagnostično uporabo *in vitro*.
- B. Za profesionalno uporabo.
- C. Za dodatna specifična opozorila in previdnostne ukrepe glejte priročnike za upravljavca sistemov *Panther/Panther Fusion*.

## Povezano z laboratorijem

- D. Uporabljajte le dobavljeno ali navedeno laboratorijsko opremo za enkratno uporabo.
- E. Izvajajte rutinske laboratorijske previdnostne ukrepe. Na območjih, namenjenih delu, ne jejte, ne pijte in ne kadite. Pri rokovanju s primerki in reagenti kompletov nosite rokavice brez smukca za enkratno uporabo, zaščitna očala in laboratorijske halje. Po rokovanju s primerki in reagenti kompletov si temeljito umijte roke.
- F. **Opozorilo: dražeče in korozivno:** preprečite stik tekočine Auto Detect 2 s kožo, očmi in sluznicami. Če ta tekočina pride v stik s kožo ali očmi, prizadeto območje sperite z vodo. Če se polije, polito tekočino najprej razredčite z vodo in jo šele nato obrišite do suhega.
- G. Delovne površine, pipete in drugo opremo je treba redno razkuževati z od 2,5- do 3,5-odstotno raztopino natrijevega hipoklorita (od 0,35 M do 0,5 M). Za več informacij glejte *Testni postopek pri sistemu Panther*.
- H. Uporabljajte dobre standardne prakse za molekularne laboratorije, vključno s spremljanjem okolja.

## Povezano s primerki

- I. Med pošiljanjem in shranjevanjem primerkov vzdržujte pravilno temperaturo, da se ohrani celovitost primerka. V pogojih pošiljanja in shranjevanja, razen v tistih, ki so priporočeni, stabilnost primerkov ni bila ovrednotena.

- J. Datumi izteka roka uporabnosti, navedeni na kompletih za zbiranje/prenos primerkov in epruvetah, se nanašajo na mesto zbiranja/prenosa in ne na laboratorij za testiranje. Primerki, ki so bili zbrani/preneseni kadar koli pred temi datumi izteka roka uporabnosti, so veljavni za testiranje, če so bili transportirani in shranjeni v skladu z ustreznimi navodili za uporabo, tudi če so ti datumi izteka roka uporabnosti že potekli.
- K. Upoštevajte splošne varnostne ukrepe in uveljavljene laboratorijske protokole za varno ravnanje, odlaganje in preprečevanje navzkrižne kontaminacije. S primerki sme ravnati samo osebje, ki je ustrezno usposobljeno za ravnanje z infektivnimi materiali.
- L. Če rokavice pridejo v stik s primerkom, jih nemudoma zamenjajte. Za preprečevanje navzkrižne kontaminacije zavrzite uporabljene materiale in se izogibajte prenašanju nad drugimi posodami.
- M. Pri prebadanju lahko pod določenimi pogoji iz pokrovčkov epruvet izteka tekočina. Sledite navodilom v *Testni postopek pri sistemu Panther*, da bi preprečili ta pojav.
- N. Če je bila v epruveti z vzorcem puščena naprava za zbiranje, je treba tekočinske citološke primerke ThinPrep ter primerke, zbrane s kompletom za zbiranje in transport primerkov brisov materničnega vratu (CSCT), zavreči.
- O. Tekočinske citološke primerke SurePath je treba zavreči, če v viali ni naprave za zbiranje.
- P. Če laboratorij prejme transportno epruveto kompleta za zbiranje primerkov z brisom Aptima Multitest brez palčke, z dvema palčkama, čistilno palčko ali palčko, ki je ni dobavila družba Hologic, je treba primerek zavrniti.

#### Povezano s testom

- Q. Upoštevajte splošne previdnostne ukrepe.
- R. Reagente shranjujte pri navedenih temperaturah. Če so uporabljeni nepravilno shranjeni reagenti, lahko to vpliva na učinkovitost testa.
- S. Preprečujte kontaminacijo reagentov z mikrobi in ribonukleazo.
- T. Po koncu izteka roka uporabnosti kompleta ne uporabljajte.
- U. Ne zamenjajte, mešajte ali kombinirajte testnih reagentov ali kalibratorjev s tistimi iz kompletov z različnimi številkami serije.
- V. Tekočine za test Aptima in reagenti za samodejno zaznavanje Aptima niso del glavne serije; lahko se uporablja katera koli serija.
- W. Za točne rezultate testa je potrebno temeljito mešanje testnih reagentov.
- X. Uporabiti je treba konice s hidrofobnimi čepi.
- Y. Nekateri reagenti tega kompleta so označeni s simboli za tveganje in varnost.

**Opomba:** V sporočilih o nevarnosti je izraženo razvrščanje v varnostnih listih EU. Za informacije iz sporočil o nevarnostih, ki so specifične za vaše območje, si oglejte varnostni list, specifičen za vaše območje, iz knjižnice varnostnih listov na spletnem mestu [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Za več informacije o simbolih glejte legendo simbolov na spletnem mestu <https://www.hologic.com/package-inserts>.

| Informacije o nevarnosti EU                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br> | <p><b>Reagent za izbiranje</b><br/> <i>Borova kislina 1–5 %</i><br/> <i>Triton X-100 1–5 %</i><br/> <i>Natrijev hidroksid &lt; 1 %</i></p> <p>—</p> <p><b>NEVARNOST</b><br/> H315 – Povzroča draženje kože.<br/> H360FD – Lahko škoduje plodnosti. Lahko škoduje nerojenemu otroku.<br/> P264 – Po uporabi temeljito umiti obraz, roke in izpostavljeno kožo.<br/> P280 – Nositi zaščitne rokavice/zaščitna oblačila/zaščito za oči/zaščito za obraz.<br/> P302 + P352 – PRI STIKU S KOŽO: Umiti z veliko vode in mila.<br/> P332 + P313 – Če se pojavi draženje kože: poiščite zdravniško pomoč/oskrbo.<br/> P362 + P364 – Sleči kontaminirana oblačila in jih pred ponovno uporabo oprati.<br/> P201 – Pred uporabo pridobiti posebna navodila.<br/> P202 – Ne uporabljati, dokler niso prebrani in razumljeni vsi varnostni ukrepi.<br/> P308 + P313 – PRI izpostavljenosti ali sumu izpostavljenosti: poiščite zdravniško pomoč/oskrbo.<br/> P405 – Hraniti zaklenjeno.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p> |
|                                                                                                                                                                        | <p><b>Ciljni zajemalni reagent</b><br/> <i>HEPES 5–10 %</i><br/> <i>EDTA 1–5 %</i><br/> <i>Litijev hidroksid, monohidrat 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 – Škodljivo za vodne organizme z dolgotrajnimi učinki.<br/> P273 – Preprečiti sproščanje v okolje.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| —                                                                                                                                                                      | <p><b>Amplifikacijski reagent</b><br/> <i>HEPES 25–30 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H402 – Škodljivo za vodne organizme.<br/> H412 – Škodljivo za vodne organizme z dolgotrajnimi učinki.<br/> P273 – Preprečiti sproščanje v okolje.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| —                                                                                                                                                                      | <p><b>Encimski reagent</b><br/> <i>HEPES 1–5 %</i><br/> <i>Triton X-100 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 – Škodljivo za vodne organizme z dolgotrajnimi učinki.<br/> P273 – Preprečiti sproščanje v okolje.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| —                                                                                                                                                                      | <p><b>Reagent za sondo</b><br/> <i>SOL LITIJEVEGA DODECIL SULFATA 35–40 %</i><br/> <i>JANTARNA KISLINA 10–15 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 – Škodljivo za vodne organizme z dolgotrajnimi učinki.<br/> P273 – Preprečiti sproščanje v okolje.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| —                                                                                                                                                                      | <p><b>Encimska rekonstitucijska raztopina</b><br/> <i>Glicerol 20–25 %</i><br/> <i>Triton X-100 5–10 %</i><br/> <i>HEPES 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 – Škodljivo za vodne organizme z dolgotrajnimi učinki.<br/> P273 – Preprečiti sproščanje v okolje.<br/> P501 – Odstraniti vsebino/vsebnik v skladu z odobrenim obratom za ravnanje z odpadki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Zahteve za shranjevanje reagenta in rokovanje z njim

Po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na vialah, reagentov ne uporabljajte. Dodatna navodila za shranjevanje poiščite v nadaljevanju.

- A. Naslednji reagenti se ob prejemu shranjujejo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (ohlajeni):
  - reagent za amplifikacijo virusa HPV,
  - encimski reagent za virus HPV,
  - reagent za sondo za virus HPV,
  - reagent za notranjo kontrolo za virus HPV,
  - pozitivni in negativni kalibratorji za virus HPV,
- B. Naslednji reagenti so shranjeni pri temperaturi od 15 °C do 30 °C (sobni temperaturi):
  - rekonstitucijska raztopina za amplifikacijo za virus HPV,
  - encimska rekonstitucijska raztopina za virus HPV,
  - rekonstitucijska raztopina sond za virus HPV,
  - reagent za zajem tarče za virus HPV,
  - izbirni reagent za virus HPV,
- C. Po rekonstituciji so naslednji reagenti stabilni 30 dni, če so shranjeni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C:
  - reagent za amplifikacijo virusa HPV,
  - encimski reagent za virus HPV,
  - reagent za sondo za virus HPV,
- D. Delovni reagent za zajem tarče (wTCR) je stabilen 30 dni, če je shranjen pri temperaturi od 15 °C do 30 °C. Ne ohlajajte.
- E. Morebitne neuporabljene reagente in wTCR zavrzite po 30 dneh ali po izteku datuma uporabe glavne serije, odvisno od tega, kaj nastopi prej.
- F. Reagenti testa Aptima HPV so stabilni kumulativno 72 ur, če so shranjeni v sistemu Panther.
- G. Reagent sonde in rekonstituirani reagent sonde sta občutljiva na svetlobo. Reagenta shranjujte tako, da bosta zaščitena pred svetlobo.
- H. **Reagentov ne zamrzujte.**

## Zbiranje in shranjevanje primerkov

**Opomba:** Z vsemi primerki ravnajte, kot da bi vsebovali potencialno kužne povzročitelje. Upoštevajte splošne previdnostne ukrepe.

- A. Zbiranje in obdelava primerkov

### *Tekoči citološki primerki ThinPrep*

1. Z metlici podobno napravo ali krtačko/loparčkom za odvzem citoloških primerkov zberite primerke brisov materničnega vratu v vialah testa PAP ThinPrep, ki vsebujejo raztopino PreservCyt, po navodilih proizvajalca.

2. Pred ali po obdelavi z obdelovalcem ThinPrep 2000, obdelovalcem ThinPrep 5000, obdelovalcem ThinPrep 5000 s samodejnim polnilnikom ali obdelovalcem ThinPrep Genesis prenesite 1 mL tekočega citološkega primerka ThinPrep v epruveti za prenos primerkov Aptima v skladu z navodili za uporabo kompleta za prenos primerkov Aptima in raztopine za prenos Aptima.

*Tekoči citološki primerki SurePath*

1. Zberite tekoče citološke primerke SurePath v skladu z navodili za uporabo testa PAP SurePath in/ali sistema PrepStain.
2. Tekoče citološke primerke SurePath prenesite v epruveto za prenos primerkov Aptima v skladu z navodili za uporabo kompleta za prenos primerkov Aptima in raztopine za prenos Aptima.

*Primerki kompleta za zbiranje in prenos primerkov materničnega vratu Aptima*

1. Zberite primerke po navodilih kompleta CSCT Aptima.

*Primerki kompleta za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima*

1. Zberite primerke po navodilih kompleta za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima.

**B. Transport in shranjevanje pred testiranjem**

*Tekoči citološki primerki ThinPrep*

1. Tekoče citološke primerke ThinPrep transportirajte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C.
2. Primerke je treba v epruveto za prenos primerkov Aptima prenesti v 105 dneh od zbiranja.
3. Pred prenosom je treba tekoče citološke primerke ThinPrep shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C, pri čemer temperatura lahko največ 30 dni presega 8 °C.
4. Tekoče citološke primerke ThinPrep, ki so preneseni v epruveto za prenos primerkov Aptima, je mogoče pri temperaturi od 2 °C do 30 °C shranjevati do 60 dni.
5. Če je potreben daljši čas shranjevanja, je mogoče tekoče citološke primerke ThinPrep ali tekoče citološke primerke ThinPrep, razredčene v epruveti za prenos, shranjevati pri temperaturi –20 °C ali nižji temperaturi do 24 mesecev.

*Tekoči citološki primerki SurePath*

1. Tekoče citološke primerke SurePath transportirajte pri temperaturi od 2 °C do 25 °C.
2. Primerke je treba v epruveto za prenos primerkov Aptima prenesti v 7 dneh od zbiranja.
3. Pred prenosom je treba tekoče citološke primerke SurePath shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C.
4. Tekoče citološke primerke SurePath, ki so preneseni v epruveto za prenos primerkov Aptima, je mogoče pri temperaturi od 2 °C do 25 °C shranjevati do 7 dni.

*Primerki kompleta za zbiranje in prenos primerkov materničnega vratu Aptima*

1. Primerke transportirajte in shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C do 60 dni.
2. Če je potreben daljši čas shranjevanja, je mogoče primerke shranjevati pri temperaturi –20 °C ali nižji do 24 mesecev.

*Primerki kompleta za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima*

1. Transport primerkov
  - a. Primerke transportirajte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C.
  - b. Primerke je treba dostaviti v laboratorij v 5 dneh po odvzemu.

2. Transport primerkov pred testiranjem
  - a. Možnost 1: Primerke je mogoče shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 30 dni.
  - b. Možnost 2: Primerke je mogoče shranjevati pri temperaturi od 15 °C do 30 °C do 30 dni.
- C. Obdelava tekočih citoloških primerkov SurePath

**Opomba:** Tekoče citološke primerke SurePath je pred testiranjem z testom Aptima HPV Assay treba obdelati z raztopino za prenos Aptima.

  1. Raztopina za prenos Aptima

Obdelane vzorce je pred testiranjem s testom Aptima HPV mogoče shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 17 dni. Za več podrobnosti glejte navodila za uporabo kompleta za prenos primerkov in raztopine za prenos Aptima.
- D. Shranjevanje primerkov po testiranju
  1. Primerke, ki so bili testirani, je treba na stojalu shranjevati v pokončnem položaju.
  2. Epruvete za primerke je treba pokriti z novo, čisto plastično pregrado ali pregrado iz folije.
  3. Če je treba testirane vzorce zamrzniti ali pošiljati, odstranite pokrovček, ki ga je mogoče predreti, in na epruvete za primerke namestite nove pokrovčke, ki jih ni mogoče predreti. Če je treba primerke poslati na testiranje v drug laboratorij, je treba vzdrževati navedene temperature. Pred odstranjevanjem pokrovčkov z vzorcev, ki so bili predhodno testirani in ponovno zaprti s pokrovčki, je treba epruvete za primerke 5 minut centrifugirati z relativno centrifugalno silo (Relative Centrifugal Force, RCF) 420, da se bo vsa tekočina spustila na dno epruvete.

**Opomba:** Primerke je treba pošiljati v skladu z veljavnimi nacionalnimi in mednarodnimi predpisi za transport.

## Sistem Panther

Reagenti za test Aptima HPV Assay za sistem Panther so naštetih spodaj. Ob imenu reagenta so navedeni tudi simboli za identifikacijo reagenta.

### Priloženi reagenti in materiali

**Test Aptima HPV Assay**, 250 testov, kat. št. 303093 (3 škatle)

**Test Aptima HPV Assay**, 100 testov, kat. št. 302929 (3 škatle)

Kalibratorje je mogoče kupiti ločeno. Glejte posamezne kataloške številke, ki so navedene spodaj.

#### Škatla za shranjevanje v ohlajenem stanju Aptima HPV (ob prejemu shranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C)

| Simbol    | Sestavni del                                                                                                                                                                      | Količina |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>A</b>  | <b>reagent za amplifikacijo virusa HPV,</b><br><i>Nekužne nukleinske kisline, posušene v pufrski raztopini, ki vsebuje &lt; 5 % sredstva za povečanje volumna.</i>                | 1 viala  |
| <b>E</b>  | <b>encimski reagent za virus HPV,</b><br><i>Reverzna transkriptaza in polimeraza RNA, posušeni v pufrski raztopini HEPES, ki vsebuje &lt; 10 % sredstva za povečanje volumna.</i> | 1 viala  |
| <b>P</b>  | <b>reagent za sondo za virus HPV,</b><br><i>Nekužne kemiluminiscentne sonde DNA (&lt; 500 ng/vialo), posušene v sukcinatni pufrski raztopini, ki vsebuje &lt; 5 % detergenta.</i> | 1 viala  |
| <b>IC</b> | <b>reagent za notranjo kontrolo za virus HPV,</b><br><i>Nekužni transkript RNA v pufrski raztopini, ki vsebuje &lt; 5 % detergenta.</i>                                           | 1 viala  |

#### Škatla za shranjevanje pri sobni temperaturi Aptima HPV (ob prejemu shranite pri sobni temperaturi od 15 °C do 30 °C)

| Simbol     | Sestavni del                                                                                                                                 | Količina |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>AR</b>  | <b>rekonstitucijska raztopina za amplifikacijo za virus HPV,</b><br><i>Vodna raztopina, ki vsebuje konzervanse.</i>                          | 1        |
| <b>ER</b>  | <b>encimska rekonstitucijska raztopina za virus HPV,</b><br><i>Pufirska raztopina HEPES, ki vsebuje surfaktant in glicerol.</i>              | 1        |
| <b>PR</b>  | <b>rekonstitucijska raztopina sond za virus HPV,</b><br><i>Sukcinatna pufrska raztopina, ki vsebuje &lt; 5 % detergenta.</i>                 | 1        |
| <b>S</b>   | <b>izbirni reagent za virus HPV,</b><br><i>Boratna pufrska raztopina 600 mM, ki vsebuje surfaktant.</i>                                      | 1        |
| <b>TCR</b> | <b>Reagent za ciljno zajemanje za virus HPV,</b><br><i>Pufirska raztopina, ki vsebuje oligomere za trdno fazo in zajem (&lt; 0,5 mg/mL).</i> | 1        |
|            | <b>Obročki za rekonstitucijo</b>                                                                                                             | 3        |
|            | <b>List s črtnimi kodami glavne serije</b>                                                                                                   | 1 list   |

**Škatla s kalibratorji Aptima HPV (kat. št. 302554)**  
(ob prejemu shranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C)

| Simbol      | Sestavni del                                                                                                                                                    | Količina |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>PCAL</b> | <b>Pozitivni kalibrator HPV</b><br><i>Nekužni transkript virusa HPV 16 in vitro pri 1000 kopijah na ml v pufrski raztopini, ki vsebuje &lt; 5 % detergenta.</i> | 5 vial   |
| <b>NCAL</b> | <b>Negativni kalibrator HPV</b><br><i>Puferska raztopina, ki vsebuje &lt; 5 % detergenta.</i>                                                                   | 5 vial   |

**Potrebni materiali, ki so na voljo posebej**

**Opomba:** Če ni drugače določeno, so pri materialih, ki so na voljo pri družbi Hologic, navedene kataloške številke.

| Material                                                                                                                    | Kat. št.                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Sistem Panther                                                                                                              | 303095                                             |
| Sistem Panther Fusion                                                                                                       | PRD-04172                                          |
| Sistem za neprekinjeno dovajanje tekočine in odpadke Panther (Panther Plus)                                                 | PRD-06067                                          |
| Komplet Panther Run                                                                                                         | 303096                                             |
| <i>Komplet tekočin testa Aptima</i>                                                                                         | 303014                                             |
| <i>(raztopina za izpiranje Aptima, pufer Aptima za deaktivacijsko tekočino in oljni reagent Aptima)</i>                     |                                                    |
| <i>Komplet za samodejno zaznavanje Aptima</i>                                                                               | 303013                                             |
| <i>Enote z več epruvetami (MTU)</i>                                                                                         | 104772-02                                          |
| <i>Komplet vreč za odpadke sistema Panther</i>                                                                              | 902731                                             |
| <i>Pokrov za odpadke sistema Panther</i>                                                                                    | 504405                                             |
| Konice, filtrirane 1000 µL, prevodne, zaznavanje tekočine in za enkratno uporabo                                            | 901121 (10612513 Tecan)<br>903031 (10612513 Tecan) |
| <i>Vsi izdelki niso na voljo v vseh regijah. Stopite v stik s svojim predstavnikom za informacije, specifične za regijo</i> | MME-04134 (30180117 Tecan)<br>MME-04128            |
| Komplet za prenos primerkov Aptima                                                                                          | 301154C                                            |
| Komplet za prenos primerkov Aptima – možnost tiskanja                                                                       | PRD-05110                                          |
| Komplet za odvzem in transport primerkov materničnega vratu Aptima                                                          | 302657                                             |
| Komplet za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima                                                                     | PRD-03546                                          |
| Pokrovčki Aptima, ki jih je mogoče predreti                                                                                 | 105668                                             |
| Nadomestni pokrovčki, ki jih ni mogoče predreti                                                                             | 103036A                                            |
| Nadomestni pokrovčki za 250 kompletov testov:                                                                               | —                                                  |
| <i>Raztopine za rekonstitucije amplifikacijskega reagenta in reagenta za sondo</i>                                          | CL0041                                             |
| <i>Raztopina za rekonstitucijo encimskega reagenta</i>                                                                      | 501616                                             |
| <i>TCR in reagent za izbiranje</i>                                                                                          | CL0040                                             |
| Nadomestni pokrovčki za 100 kompletov testov:                                                                               | —                                                  |
| <i>Raztopine za rekonstitucije amplifikacijskega reagenta in reagenta za sondo</i>                                          | CL0041                                             |
| <i>Raztopina za rekonstitucijo encimskega reagenta</i>                                                                      | CL0041                                             |
| <i>TCR in reagent za izbiranje</i>                                                                                          | 501604                                             |
| Belilo 5,0 % do 8,25 % (0,7 M do 1,16 M) raztopina natrijevega hipoklorita                                                  | —                                                  |

|                                                                |        |
|----------------------------------------------------------------|--------|
| Rokavice za enkratno uporabo                                   | —      |
| Komplet raztopine za prenos Aptima (samo za primerke SurePath) | 303658 |

## Izbirni materiali

| Material                                     | Kat. št. |
|----------------------------------------------|----------|
| Ojačevalec belila za čiščenje družbe Hologic | 302101   |
| Grelni blok                                  | —        |
| Nagibni mešalnik za epruvete                 | —        |

## Testni postopek pri sistemu Panther

**Opomba:** Za dodatne informacije o postopku pri sistemu Panther glejte priročnik za upravljalca sistema Panther/Panther Fusion.

### A. Priprava delovnega območja

- Očistite delovne površine, na katerih boste pripravljali reagente. Delovne površine obrišite z od 2,5- do 3,5-odstotno (od 0,35 M do 0,5 M) raztopino natrijevega hipoklorita. Počakajte, da bo raztopina natrijevega hipoklorita v stiku s površinami vsaj 1 minuto, nato pa jih splaknite z deionizirano (DI) vodo. Ne dopustite, da bi se raztopina natrijevega hipoklorita posušila. Površino mize, na kateri boste pripravljali reagente in vzorce, pokrijte s čistimi, vpojnimi pregrinjali s plastificirano spodnjo stranjo za laboratorijske mize.
- Očistite ločeno delovno površino, na katerih boste pripravljali primerke. Uporabite zgoraj opisani postopek (korak A.1).
- Očistite vse pipetorje. Uporabite zgoraj opisani postopek čiščenja (korak A.1).

### B. Priprava reagentov pri novem kompletu

**Opomba:** Pred začetkom kakršnega koli dela na sistemu Panther je treba izvesti rekonstitucijo reagenta.

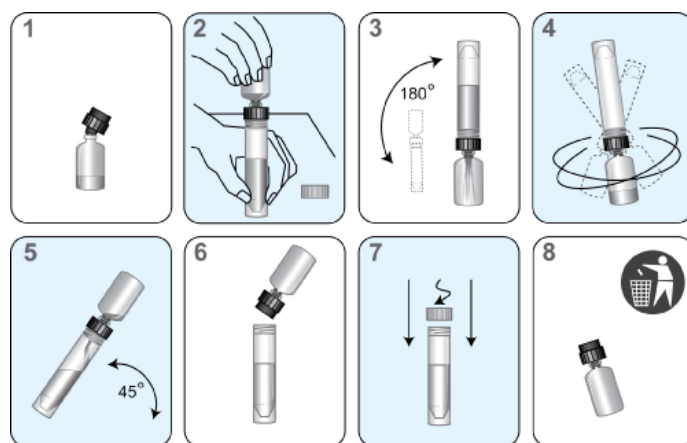
- Pred testiranjem je treba reagente za amplifikacijo, encimske reagente in reagente za sonde rekonstituirati z združitvijo vsebine steklenic liofiliziranega reagenta z ustrezno rekonstitucijsko raztopino.
  - Pred uporabo pustite, da liofilizirani reagenti dosežejo sobno temperaturo (15 °C do 30 °C).
  - Vsaki rekonstitucijski raztopini poiščite njen par liofiliziranega reagenta. Pred namestitvijo obročka za rekonstitucijo poskrbite, da se bodo barvne oznake rekonstitucijske raztopine in reagenta ujemale.
  - Preverite številke serije na listu s črnimi kodami glavne serije, da zagotovite pravilno združevanje reagentov po parih. Označite pokrovčke steklenic z rekonstitucijsko raztopino.
  - Odprite stekleno vialo z liofiliziranim reagentom in čvrsto vstavite tisti konec obročka za rekonstitucijo, na katerem so zareze, v odprtino vialo (Slika 1, korak 1).
  - Odprite ujemajočo se rekonstitucijsko steklenico z raztopino in postavite pokrovček na čisto, pokrito delovno površino.
  - Medtem ko držite steklenico z raztopino na mizi, čvrsto vstavite drugi konec obročka za rekonstitucijo v odprtino steklenice (Slika 1, korak 2).

- g. Počasi obrnite sestavljene steklenice. Počakajte, da raztopina iz steklenice izteče v stekleno vialo (Slika 1, korak 3).
- h. Vzemite sestavljene steklenice in jih dobro premešajte. Med sukanjem steklenite pazite, da se ne bo tvorila pena (Slika 1, korak 4).
- i. Prepričajte se, da liofiliziran reagent popolnoma preide v raztopino. Steklenice ponovno zavrtite in nato raztopino v stekleni viali rahlo pretresite naprej in nazaj, da se dobro premeša.
- j. Vizualno preverite, ali je reagent popolnoma raztopljen, brez prahu, grudic ali valovitih črt.
- k. Sestavljene steklenice ponovno počasi nagnite, da se vsa raztopina odteče nazaj v rekonstitucijsko steklenico z raztopino (slika 1, korak 5).
- l. Odstranite obroček za rekonstitucijo in stekleno vialo (Slika 1, korak 6).
- m. Plastenko ponovno zaprite s shranjenim, označenim pokrovčkom, ki ustreza reagentu, ali z novim pokrovčkom. Pokrovčkov ne zamenjajte med seboj. Na etiketo zabeležite začetnice upravljavca in trenutni datum rekonstitucije (Slika 1, korak 7).
- n. Zavrtite obroček za rekonstitucijo in stekleno vialo (Slika 1, korak 8).
- o. Pred nalaganjem v sistem Panther vsak reagent nežno obračajte, da ga temeljito premešate.

**Možnost:** Dodatno mešanje reagentov za amplifikacijo, encimskih reagentov in reagentov za sond je dovoljeno tako, da ponovno zaprte plastenke postavite na nagibni mešalnik za epruvete, nastavljen na zmerno hitrost, in jih nagibajte najmanj 5 minut. Prepričajte se, da so reagenti temeljito premešani.

**Opozorilo:** Pri rekonstituciji reagentov pazite, da se ne bo ustvarjala pena. Zaradi pene se poslabša zaznavanje ravni pri sistemu Panther.

**Opozorilo:** Za doseganje pričakovanih rezultatov testa je potrebno ustrezno mešanje testnih reagentov.



**Slika 1. Postopek rekonstitucije pri sistemu Panther**

- 2. Pripravite delovni reagent za zajem tarče (wTCR):
  - a. Združite ustrezne steklenice TCR in IC po parih.
  - b. Preverite številke serije reagenta na listu s črtnimi kodami glavne serije, da poskrbite za pravilno združevanje reagentov v kompletu po parih.
  - c. Odprite steklenico TCR in postavite pokrovček na čisto, pokrito delovno površino.

- d. Odprite steklenico IC in izlijte celotno vsebino v steklenico TCR. Pričakujete lahko, da bo v steklenici IC ostala majhna količina tekočine.
  - e. Steklenico TCR pokrijte s pokrovčkom in raztopino nežno sukajte, da zmešate vsebino. Pri tem koraku poskrbite, da se ne bo tvorila pena.
  - f. Na etiketo zabeležite začetnice upravljalavca in trenutni datum.
  - g. Zavržite steklenico IC in pokrovček.
  - h. V wTCR se lahko tvori oborina, pri kateri se lahko zaradi napak preverjanja količine pojavijo neveljavni rezultati. Oborino je mogoče raztopiti s segrevanjem wTCR do 90 minut na temperaturo od 42 °C do 60 °C. Pred uporabo počakajte, da se temperatura wTCR izenači s sobno. Če je oborina še prisotna, ga ne uporabljajte.
3. Priprava izbirnega reagenta
- a. Preverite številko serije reagenta na listu s črtnimi kodami glavne serije, da se prepričate, ali pripada kompletu.
  - b. Če izbirni reagent vsebuje oborino, ga 45 minut segrevajte pri temperaturi 60 °C ± 1 °C, da pospešite raztapljanje oborine. Vsebino steklenice vsakih 5 do 10 minut nežno premešajte. Pred uporabo počakajte, da se temperatura izbirnega reagenta izenači s sobno. Če je oborina ali motnost še prisotna, ga ne uporabljajte.

**Opomba:** Pred nalaganjem v sistem reagente nežno obračajte, da jih temeljito zmešate. Med obračanjem reagentov poskrbite, da se ne bo tvorila pena.

C. Priprava reagenta za predhodno rekonstituirane reagente

1. Temperatura predhodno rekonstituiranih reagentov za amplifikacijo, encimskih reagentov in reagentov za sonde mora pred začetkom testa doseči sobno temperaturo (od 15 °C do 30 °C)

**Možnost:** Rekonstitucijske reagente za amplifikacijo, encimske reagente in reagente za sonde v zaprtih plastenkah lahko postavite na nagibni mešalnik za epruvete pri zmerni hitrosti in jih nagibajte najmanj 25 minut, da reagenti dosežejo sobno temperaturo in se temeljito premešajo.

2. Če rekonstituirani reagent za sondo vsebuje oborino, ki se pri sobni temperaturi ne spremeni v raztopino, od 1 minute do 2 minut segrevajte pri temperaturi, ki ne presega 60 °C. Če je prisotna oborina ali motnost, ga ne uporabljajte.
3. Če wTCR vsebuje oborino, ga 90 minut segrevajte pri temperaturi od 42 °C do 60 °C. Pred uporabo počakajte, da se temperatura wTCR izenači s sobno. Če je oborina še prisotna, ga ne uporabljajte.
4. Če izbirni reagent vsebuje oborino, ga 45 minut segrevajte pri temperaturi 60 °C ± 1 °C, da pospešite raztapljanje oborine. Vsebino steklenice vsakih 5 do 10 minut nežno premešajte. Pred uporabo počakajte, da se temperatura izbirnega reagenta izenači s sobno. Če je oborina ali motnost še prisotna, ga ne uporabljajte.
5. Pred nalaganjem v sistem vsak reagent nežno obračajte, da ga temeljito zmešate. Med obračanjem reagentov poskrbite, da se ne bo tvorila pena.
6. Steklenic za reagente ne napolnite do vrha. Sistem Panther bo steklenice, ki so bile napolnjene do vrha, prepoznal in zavrnil.

D. Rokovanje z vzorci

1. Za vsak primerek, odvzet s kompletom za zbiranje primerkov z brisom Multitest Aptima, izvedite naslednje korake:
  - a. Vizualno potrdite prisotnost enega rožnatega brisa Aptima Multitest v epruveti za odvzem vzorcev.

- b. Primerke z brisom Aptima Multitest segrejte na 90 °C 75 minut pred testiranjem. Med tem postopkom morajo biti primerki zaprti.
2. Pred obdelavo počakajte, da temperatura vzorcev (kalibratorjev in primerkov) doseže sobno temperaturo.
3. **Vzorcev ne vrtnčite.**
4. Pred nalaganjem epruvet z vzorci na nosilec jih preglejte. Če so v epruveti z vzorcem mehurčki ali pa je količina v njej manjša od običajno opažene, epruveto 5 minut centrifugirajte pri 420 RCF, da v pokrovčku zagotovo ne bo nobene tekočine.

**Opomba:** Če koraka 4 ne opravite, bi lahko iz pokrovčka epruvete s primerkom iztekala tekočina.

#### E. Priprava sistema

1. Pripravite sistem v skladu z navodili v *priročniku za upravljavca sistema Panther* in spodnjim poglavjem *Opombe k postopku*. Prepričajte se, da so uporabljeni nosilci za reagente in adapterji TCR pravih velikosti.
2. Naložite vzorce.

### Opombe k postopku

#### A. Kalibratorji

1. Za pravilno delo s programsko opremo Aptima HPV assay na sistemu Panther so potrebne tri podvojitve pozitivnega kalibratorja in tri podvojitve negativnega kalibratorja. Na kateri koli položaj na katerem koli vzorčnem pasu pri sistemu Panther je mogoče naložiti eno vialo vsakega kalibratorja. Pipetiranje primerkov se bo začelo, ko bo izpolnjen eden od naslednjih dveh pogojev:
  - a. Sistem trenutno obdeluje pozitivni in negativni kalibrator.
  - b. V sistemu so zabeleženi veljavni rezultati za kalibratorja.
2. Ko so epruvete kalibratorjev pipetirane in obdelane za določeni komplet reagentov, je mogoče testirati primerke s kompletom reagentov za povezani test do 24 ur, razen če nastopi naslednje:
  - a. Rezultati kalibratorjev so neveljavni.
  - b. Komplet reagentov za povezani test je odstranjen iz sistema.
  - c. Pri kompletu reagentov za povezani test so presežene mejne vrednosti stabilnosti.
3. Pri poskusu pipetiranja več kot treh podvojitvev iz epruvete kalibratorja se lahko pojavijo napake pri obdelavi.

#### B. Temperatura

Sobna temperatura je opredeljena kot območje od 15 °C do 30 °C.

#### C. Smukec na rokavicah

Kot pri vsakem sistemu za reagente lahko preveč smukca na nekaterih rokavicah onesnaži odprte epruvete. Priporočljive so rokavice brez smukca.

## Postopki kontrole kakovosti

### A. Merila veljavnosti postopka

Programska oprema samodejno določi veljavnost postopka. Postopek bo razveljavila, če se pojavi katero koli od teh stanj:

- Več kot ena neveljavna podvojitev negativnega kalibratorja.
- Več kot ena neveljavna podvojitev pozitivnega kalibratorja.

Postopek lahko razveljavi upravljavec, če med izvedbo testa opazi in dokumentira tehnične težave, težave upravljavca ali težave z instrumentov.

Neveljavni postopek je treba ponoviti.

### B. Merila za sprejem kalibratorja

V spodnji preglednici so opredeljena merila za relativne svetlobne enote (RLU) pri podvojitvah negativnega in pozitivnega kalibratorja.

#### Negativni kalibrator

|        |                                                    |
|--------|----------------------------------------------------|
| Analit | $\geq 0 \text{ in } \leq 45.000 \text{ RLU}$       |
| IC     | $\geq 75.000 \text{ in } \leq 400.000 \text{ RLU}$ |

#### Pozitivni kalibrator

|        |                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------|
| Analit | $\geq 480.000 \text{ in } \leq 1.850.000 \text{ RLU}$ |
| IC     | $\leq 450.000 \text{ RLU}$                            |

### C. Izračun mejne vrednosti IC

Mejna vrednost IC je določena iz signala IC (bliskajoče sonde) iz podvojitve veljavnega negativnega kalibratorja.

$$\text{Mejna vrednost IC} = 0,5 \times [\text{srednja vrednost RLU IC veljavnih podvojitvev negativnega kalibratorja}]$$

### D. Izračun mejne vrednosti analita

Mejna vrednost analita je določena iz signala analita (sijoče sonde) iz veljavnih podvojitvev negativnega kalibratorja ter signala analita iz veljavnih podvojitvev pozitivnega kalibratorja

$$\text{Mejna vrednost analita} = \frac{[\text{srednja vrednost RLU analita veljavnih podvojitvev negativnega kalibratorja}] + [0,09 \times \text{srednja vrednost RLU analita veljavnih podvojitvev pozitivnega kalibratorja}]}{2}$$

### E. Izračun razmerja med signalom in mejno vrednostjo analita (Signal to Cutoff, S/CO)

Razmerje S/CO analita je določeno iz vrednosti RLU analita testnega vzorca in mejne vrednosti analita za postopek.

$$\text{Razmerje S/CO analita} = \frac{\text{vrednost RLU analita testnega vzorca}}{\text{mejna vrednost analita}}$$

## Interpretacija testa

Programska oprema testa samodejno določi rezultate testa. Rezultat testa za analit, kot je določen z vrednostjo RLU IC in razmerjem S/CO, je lahko negativen, pozitiven ali neveljaven. Prvi veljaven rezultat je rezultat, ki ga je treba sporočiti. Rezultat testa je lahko neveljaven tudi zaradi drugih parametrov (nenormalne oblike kinetične krivulje), ki so zunaj normalnih pričakovanih razponov. Neveljavne rezultate testov je treba ponoviti. Če je rezultat po ponovnem testiranju neveljaven, je treba odvzeti nov primerek.

Za obvladovanje morebitnih zaviralnih snovi je mogoče primerke kompleta Aptima CSCT razredčiti. Razredčite 1 del neveljavnega primerka v 8 delih transportnega medija za primerke (raztopine v epruveh kompleta CSCT); npr. 560 µl primerka v novi epruveti kompleta CSCT, ki vsebuje 4,5 ml transportnega medija za primerke. Razredčeni primerek nežno obrnite, da se zmeša: pazite, da se ne bo tvorila pena. Razredčeni primerek zmešajte v skladu s standardnim postopkom testiranja.

**Opomba:** Za testiranje 1 alikvota vzorca je najmanjša potrebna količina 1,7 ml. Neveljavnega razredčenega primerka ne redčite. Če je rezultat pri razredčenem primerku neveljaven, je treba od bolnice pridobiti nov primerek.

| Rezultat testa<br>Aptima HPV Assay | Merila                                                                                                                 |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Negativno</b>                   | Razmerje S/CO analita < 0,50<br>IC ≥ mejna vrednosti IC<br>IC ≤ 2.000.000 RLU                                          |
| <b>Pozitivno</b>                   | Razmerje S/CO analita ≥ 0,50<br>IC ≤ 2.000.000 RLU<br>Analit ≤ 13.000.000 RLU                                          |
| <b>Neveljavno</b>                  | IC > 2.000.000 RLU<br>ali<br>razmerje S/CO analita < 0,50 in IC < mejna vrednosti IC<br>ali<br>Analit > 13.000.000 RLU |

## Omejitve

- A. Vrste primerkov, ki pri predvideni uporabi niso določene, niso ovrednotene.
- B. Učinkovitost testa Aptima HPV Assay ni ovrednotena pri posameznicah, cepljenih proti virusu HPV.
- C. Test Aptima HPV Assay ni ovrednoten pri primerih domnevne spolne zlorabe.
- D. Na učinkovitost lahko vpliva pogostost okužb z virusom HPV v populaciji. Pri testiranju populacij z nizko pogostostjo ali posameznic, pri katerih ni tveganja okužbe, se pozitivne napovedne vrednosti zmanjšajo.
- E. Tekoči citološki primerki ThinPrep, ki po pripravi preparatov testa PAP ThinPrep vsebujejo manj kot 1 ml, veljajo za nezadostne za test Aptima HPV Assay.
- F. Vpliv odstranitve 1 ml tekočega citološkega primerka SurePath pred citološko obdelavo na citološki izvid ni ovrednoten.
- G. Na rezultate testa lahko vpliva nepravilno zbiranje, shranjevanje ali obdelava primerkov.
- H. Notranja kontrola spremlja zajem tarče ter amplifikacijo in korake zaznavanja pri testu. Ni namenjena nadzoru nad ustreznostjo jemanja vzorcev brisov materničnega vratu.
- I. Z negativnim testom Aptima HPV Assay ni izključena možnost citoloških nenormalnosti ali prihodnjih ali osnovnih CIN2, CIN3 ali raka.
- J. Lubrikanti za osebno uporabo, ki vsebujejo polikvaternij 15, lahko motijo učinkovitost testa, če so prisotni v koncentracijah, večjih od 0,025 % (v/v ali w/v) testnega vzorca.
- K. Protiglivična zdravila, ki vsebujejo tiokonazol, lahko motijo učinkovitost testa, če so prisotni v koncentracijah, večjih od 0,075 % (w/v) testnega vzorca.
- L. Krema za sončenje, ki vsebuje cinkov oksid, lahko moti učinkovitost testa, če je prisotna v koncentracijah, večjih od 2,5 % (m/v) testnega vzorca.
- M. Krema za zdravljenje hemoroidov, ki vsebuje cinkov oksid, bizmutov oksid in perujski balzam, lahko moti učinkovitost testa, če je prisotna v koncentracijah, večjih od 1 % (m/v) testnega vzorca.
- N. Sluz, lahko moti učinkovitost testa, če je prisotna v koncentracijah, večjih od 2,5 % (m/v) testnega vzorca.
- O. Rezultati testa Aptima HPV Assay so kvalitativni. Zato ni mogoče sklepati na povezavo med velikostjo pozitivnega signala testa in ravno izražanja mRNA v primerku.
- P. Zaznavanje mRNA visokotvegane virusa HPV je odvisno od števila kopij, ki so prisotne v primerku in na katere lahko vplivajo metode zbiranja primerkov, dejavniki, povezani z bolnicami, faza okužbe in prisotnost motečih snovi.
- Q. Okužba z virusom HPV ni kazalnik citološko ugotovljene ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (HSIL) ali dejanska cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) visoke stopnje, prav tako pa ne pomeni, da se bo razvila neoplazija CIN2, neoplazija CIN3 ali rak. Pri večini žensk, ki so okužene z eno ali več visokotveganimi vrstami virusa HPV, se ne razvije neoplazija CIN2 ali CIN3 ali rak.

- R. Učinki drugih morebitnih spremenljivk, kot je vaginalni izcedek, uporaba tamponov, tuširanje itd., ter spremenljivk zbiranja primerkov niso ovrednoteni.
- S. Uporaba tega pripomočka mora biti omejena na osebe, ki je usposobljeno za uporabo testa Aptima HPV Assay.
- T. Pri navzkrižni kontaminaciji vzorcev se lahko pojavijo lažni pozitivni rezultati. V neklinični študiji je bilo ugotovljeno, da stopnja prenosa s testa Aptima HPV na sistem Panther znaša 0,7 %.
- U. Test Aptima HPV Assay je treba interpretirati skupaj z drugimi laboratorijskimi in kliničnimi podatki, ki so na voljo zdravniku.
- V. Pri tem testu se lahko pojavijo lažni pozitivni rezultati. Transkripti *in vitro* iz genotipov nizkotvegane virusa HPV 26, 67, 70 in 82 so pri testu Aptima HPV Assay izražali navzkrižno reaktivnost.
- W. Pri samoodvzetih vaginalnih primerkih se lahko opazijo razlike v učinkovitosti v primerjavi s primerki materničnega vratu, ki jih odvzamejo zdravniki. Bolnice s pozitivnimi rezultati samoodvzetih vaginalnih primerkov je treba napotiti k zdravniku na nadaljnji pregled.

## Pričakovani rezultati sistema Panther: pogostost mRNA visokotveganega virusa HPV

Pogostost okužbe z visokotveganim virusom HPV je zelo različna in nanjo vpliva več dejavnikov, h katerim največ prispeva starost.<sup>36,37</sup> V mnogih študijah so preučevali pogostost virusa HPV, kot je določena z zaznavanjem DNA virusa HPV, vendar le v malo študijah poročajo o pogostosti na podlagi zaznavanja onkogene mRNA virusa HPV. V prospektivno klinično študijo, znano pod imenom preskušanje CLEAR, so bile vključene ženske iz več različnih kliničnih raziskovalnih centrov (n=18), pri katerih je bila geografska porazdelitev široka, njihova populacija pa raznolika (10 zveznih držav v Združenih državah Amerike). Kot je bilo določeno s testom Aptima HPV Assay na sistemu Panther, je bila pogostost vzorcev virusa HPV s pozitivno mRNA, ki so jo opazovali v kliničnem preskušanju, razvrščena na skupne podatke, starostno skupino in raziskovalni testni center. Rezultate za ASC-US (atipične ploščate celice nedoločenega pomena) in NILM (negativno za intraepitelijsko lezijo ali malignost) prikazuje preglednica Preglednica 1.

**Preglednica 1:** Pogostost mRNA visokotveganega virusa HPV glede na starostno skupino, raziskovalni testni center in vse združene podatke.

|                                    | Stopnja pozitivnosti % (x/n)    |                               |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                    | Populacija ASC-US<br>(≥ 21 let) | Populacija NILM<br>(≥ 30 let) |
| <b>Vsi podatki</b>                 | 42,3 (404/956)                  | 4,7 (512/10.860)              |
| <b>Starostna skupina (v letih)</b> |                                 |                               |
| <b>od 21 do 29</b>                 | 60,0 (251/418)                  | Ni na voljo.                  |
| <b>od 30 do 39</b>                 | 38,1 (101/265)                  | 6,8 (286/4192)                |
| <b>≥ 40</b>                        | 19,0 (52/273)                   | 3,4 (226/6668)                |
| <b>Raziskovalni testni center</b>  |                                 |                               |
| <b>1</b>                           | 41,5 (134/323)                  | 3,7 (304/8286)                |
| <b>2</b>                           | 43,1 (137/318)                  | 9,2 (118/1285)                |
| <b>3</b>                           | 42,2 (133/315)                  | 7,0 (90/1289)                 |

Ni na voljo. = Podatki niso na voljo.

## **Zasnova klinične študije testa Aptima HPV Assay s tekočimi citološkimi primerki ThinPrep**

Test Aptima HPV Assay na sistemu Panther je bil ovrednoten med prospektivno, multicentrično klinično študijo, ki je bila izvedena v ZDA in je znana tudi kot preskušanje CLEAR, z uporabo preostalih napotnih citoloških primerkov, zbranih pri ženskah, ki so podale privolitev.<sup>38</sup>

Test Aptima HPV je bil prvič uporabljen v sistemu Tigris DTS leta 2008. Indikacije so bile leta 2011 razširjene, da so uporabile test Aptima HPV v sistemu Panther. Sistem Panther je alternativna, manjša platforma za instrumente v primerjavi s sistemom Tigris DTS. Oba sistema sta namenjena za popolno avtomatizacijo amplificiranega testiranja nukleinskih kislin pri diagnostičnih testih. Izbrano testiranje učinkovitosti testa, ki je bilo opravljeno v sistemu Tigris DTS, je bilo uporabljeno, da podpira učinkovitost testa v sistemu Panther.

### **Preskušanje CLEAR – vrednotenje ob izhodišču**

Preskušanje CLEAR je bilo izvedeno za določanje klinične učinkovitosti testa Aptima HPV Assay na sistemu Tigris DTS za zaznavanje intraepitelijske neoplazije materničnega vratu stopnje 2 ali resnejše bolezni materničnega vratu ( $\geq$  CIN2). Pri preskušanju CLEAR je bilo vključeno vrednotenje ob izhodišču in 3-letno kontrolno vrednotenje. Ženske so bile vpisane v študijo ASC-US ali študijo NILM na podlagi citoloških izvidov pri rutinskem presejanju za rak na materničnem vratu. V populacijo študije ASC-US so bile vključene ženske, stare 21 in več let, s citološkimi izvidi za ASC-US, v populacijo študije NILM pa ženske, stare 30 in več let, s citološkimi izvidi za NILM. Študija NILM je bila zasnovana v podporo zahtevi po dodatnem presejanju za ženske, stare 30 in več let, saj bi morale ženske v tej starostni skupini in s citološkimi izvidi, ki presegajo ASC-US, oditi na kolposkopijo ne glede na stanje virusa HPV pri njih.<sup>39</sup>

Vpisane so bile ženske iz 18 kliničnih raziskovalnih centrov, v glavnem klinik za porodništvo/ginekologijo, kar je zajemalo široko geografsko porazdelitev in raznoliko populacijo. Upravičene ženske so bile dodeljene v študijo ASC-US ali NILM na podlagi napotnega tekočega citološkega primerka ThinPrep. V izhodišču so bili preostali napotni primerki žensk v študiji ASC-US in NILM na začetku testirani s testom Aptima HPV Assay na sistemu Tigris DTS in komercialnim testom DNA virusa HPV. Primerki so bili nato arhivirani in shranjeni pri temperaturi  $-70^{\circ}\text{C}$ , dokler niso bili testirani s testom Aptima HPV Assay na sistemu Panther.

V izhodišču preskušanja CLEAR (v izhodiščni fazi) so bile vse ženske iz študije ASC-US napotene na kolposkopijo, ne glede na rezultate testa HPV pri njih. Izvedene so bile biopsija z endocervikalno kiretažo (ECC) in incizijske biopsije materničnega vratu (1 biopsija iz vsakega od 4 kvadrantov). Če je bila lezija vidna, je bila izvedena incizijska biopsija (usmerjena metoda; 1 biopsija na lezijo), v kvadrantih brez vidne lezije pa je bila biopsija izvedena na transformacijski coni (naključna metoda).

Na kolposkopijo so bile za vrednotenje v izhodišču napotene ženske v študiji NILM, pri katerih je bil rezultat testa Aptima HPV na sistemu Tigris DTS in/ali komercialnega testa DNA virusa HPV pozitiven, ter naključno izbrane ženske, katerih rezultati so bili pri obeh testih negativni. Za popravek pristranskosti preverjanja s prilagojenimi ocenami učinkovitosti z metodo večkratnega vstavljanja so bile vključene naključno izbrane ženske, katerih rezultati so bili pri obeh testih negativni. Pri vsaki ženski, pri kateri je bila opravljena kolposkopija, je bila opravljena biopsija ECC. Incizijske biopsije so bile opravljene samo iz vidnih lezij (usmerjena metoda; 1 biopsija na lezijo).

Stanje bolezni je določil odbor za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov na podlagi soglasja vsaj 2 strokovnjakov patologov. Stanje virusa HPV pri ženski je bilo za strokovnjake patologe skrito. Prav tako so bili zanje skriti stanje citoloških izvidov in histološke diagnoze, ki so jih postavili. Če se vsi 3 patologi niso strinjali, so za doseganje soglasja vsi 3 patologi preverili preparate pod mikroskopom z več glavami. Za preprečevanje pristranskosti so bili rezultati testa HPV za raziskovalce, zdravnike in ženske skriti do konca obiska kolposkopije.

V izhodišču je bila klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay za zaznavanje  $\geq$  CIN2 in intraepitelijske neoplazije materničnega vratu stopnje 3 ali resnejše bolezni materničnega vratu ( $\geq$  CIN3) ocenjena relativno glede na stanje bolezni materničnega vratu, določeno v izhodišču. Za neposredno primerjavo z rezultati testa Aptima HPV Assay je bila ocenjena tudi klinična učinkovitost komercialnega testa DNA virusa HPV.

### **Preskušanje CLEAR – vrednotenje pri spremljanju**

Ženske v študiji NILM iz 14 kliničnih raziskovalnih centrov so bile upravičene do sodelovanja v 3-letni fazi spremljanja v študiji, če: i) so v izhodišču opravile obisk kolposkopije in pri njih ni bilo  $\geq$  CIN2 ali če ii) v izhodišču niso opravile obiska kolposkopije. Fazo spremljanja v študiji so predstavljali letni obiski. Ob teh obiskih so bili pri vsaki ženski odvzeti vzorci materničnega vratu za citološko preiskavo, nekatere pa so bile testirane tudi s komercialnim testom HPV. Ženske z ASC-US ali resnejšimi citološkimi izvidi v obdobju spremljanja so bile napotene na kolposkopijo z istimi postopki biopsijskih in histoloških preiskav, kot so bili pri študiji NILM izvedeni pri vrednotenju v izhodišču. Stanje bolezni materničnega vratu ob kontrolnem obisku je veljalo za »negativno« na podlagi citoloških izvidov NILM, pri ženskah z nenormalnimi citološkimi izvidi pri testu pa na podlagi normalnih rezultatov ali soglasja o CIN1 odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov. Pri ženskah, pri katerih je bilo med obdobjem spremljanja zaznana bolezen  $\geq$  CIN2, je veljalo, da so spremljanje zaključile in te ženske se po zaznavi bolezni  $\geq$  CIN2 niso udeleževale obiskov. Pri ženskah, pri katerih v obdobju spremljanja ni bilo zaznane bolezni  $\geq$  CIN2, ki pa so se udeležile obiska v okviru študije v kontrolnem letu 1 in/ali v kontrolnem letu 2 ter so se udeležile obiska v okviru študije v kontrolnem letu 3 je veljalo, da so zaključile spremljanje.

Cilj študije spremljanja je bil primerjava tveganja za bolezen materničnega vratu v kumulativnem 3-letnem obdobju pri ženskah, pri katerih so bili rezultati testa Aptima HPV Assay v izhodišču pozitivni, s tveganjem za bolezen materničnega vratu v kumulativnem 3-letnem obdobju pri ženskah, pri katerih so bili rezultati testa Aptima HPV Assay v izhodišču negativni. Stanje bolezni materničnega vratu v 3-letnem obdobju je bilo opredeljeno na naslednji način:

- Pozitivno stanje bolezni materničnega vratu ( $\geq$  CIN2 in/ali  $\geq$  CIN3) – ženske, pri katerih je bila v izhodišču ali med spremljanjem zaznana bolezen  $\geq$  CIN2.
- Negativno stanje bolezni materničnega vratu ( $<$  CIN2) – ženske, ki so zaključile spremljanje brez zaznane bolezni  $\geq$  CIN2 in za katere ni veljalo, da je stanje bolezni materničnega vratu pri njih »nedoločeno«.
- Nedoločeno stanje bolezni materničnega vratu – ženske, pri katerih so bili citološki izvidi pri testu med spremljanjem nenormalni in pri katerih ni bilo poznejšega rezultata odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov, ali ženske z nezadostno citološko preiskavo ob njihovem zadnjem obisku.
- Izgubljene za spremljanje – ženske, ki niso zaključile spremljanja in za katere ni veljalo, da je stanje bolezni materničnega vratu pri njih »nedoločeno«.

Klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 je bila ovrednotena relativno glede na 3-letno stanje bolezni materničnega vratu.

## Učinkovitost testa na sistemu Panther

### Starost populacije ASC-US $\geq$ 21 let: klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay

Skupaj je bilo v študijo ASC-US vpisanih 1252 žensk, starih 21 let in več, s citološkimi izvidi ASC-US; 294 od teh žensk je bilo umaknjenih. Preostalih 958 je bilo upravičenih do testiranja na sistemu Panther. Pri dveh ženskah so vzorci manjkali, pri 19 pa je bila postavljena diagnoza nedoločene bolezni; vse so bile iz analize izključene. Preostalih 937 žensk, pri katerih je bilo mogoče izvesti vrednotenje, je bilo starih 21 in več let, pri njih pa so bili prisotni citološki izvidi ASC-US, rezultati testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther in prepričljivo stanje bolezni. Pri enaindevetdesetih (91) ženskah je bila odkrita bolezen  $\geq$  CIN2, pri enainštiridesetih (41) pa bolezen  $\geq$  CIN3. Pogostost bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri ženskah s citološkimi izvidi ASC-US, pri katerih je bilo mogoče izvesti vrednotenje, je znašala 9,7 % oziroma 4,4 %. Preglednica 2 prikazuje rezultate testa Aptima HPV Assay glede na diagnozo odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov.

**Preglednica 2:** Starost populacije ASC-US  $\geq$  21 let: rezultati testa Aptima HPV Assay glede na diagnozo odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov.

| Rezultat testa Aptima HPV Assay* | Test DNA virusa HPV | Diagnoza odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov |          |      |      |      |       |        |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|----------|------|------|------|-------|--------|
|                                  |                     | Nedoločeno**                                                    | Normalno | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Rak   | Skupaj |
| Pozitivno                        | Pozitivno           | 6                                                               | 178      | 110  | 40   | 32   | 1     | 367    |
| Pozitivno                        | Negativno           | 0                                                               | 5        | 2    | 0    | 2    | 0     | 9      |
| Pozitivno                        | Ni rezultata.***    | 0                                                               | 15       | 11   | 0    | 2    | 0     | 28     |
| Negativno                        | Pozitivno           | 0                                                               | 39       | 15   | 3    | 3    | 0     | 60     |
| Negativno                        | Negativno           | 10                                                              | 372      | 53   | 7    | 1    | 0     | 443    |
| Negativno                        | Ni rezultata.***    | 3                                                               | 39       | 7    | 0    | 0    | 0     | 49     |
| Skupaj                           |                     | 19                                                              | 648      | 198  | 50   | 40   | 1**** | 956    |

\*Pri vseh vzorcih so bili rezultati končni in veljavni (ob začetnem testiranju ali po razrešitvi začetnih neveljavnih rezultatov na postopek).

\*\*19 preiskovank se je udeležilo obiska kolposkopije, diagnoze pa ni bilo mogoče podati iz naslednjih razlogov: < 5 biopsijskih primerkov je bilo vseh pridobljenih skupaj z normalnimi/CIN1 (n = 15) histološkimi izvidi, brez zbranih biopsij (n=3) in z izgubljenimi preparati za biopsijske primerke (n=1).

\*\*\*Pri 77 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

\*\*\*\*Pri eni preiskovanki je bil prisoten adenokarcinom in situ (AIS).

Preglednica 3 prikazuje ocene klinične učinkovitosti testa Aptima HPV Assay, vključno z občutljivostjo, specifičnostjo, pozitivno napovedno vrednostjo (positive predictive value, PPV) in negativno napovedno vrednostjo (negative predictive value, NPV) za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 na podlagi vrednotenja vseh biopsij, pa tudi ocene za komercialni test DNA virusa HPV.

**Preglednica 3:** Starost populacije ASC-US  $\geq 21$  let: učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3.

| Učinkovitost | Test Aptima HPV Assay<br>N = 937 |                   | Test DNA virusa HPV<br>N = 863* |              |
|--------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------|
|              | Ocena                            | (95 % IZ)         | Ocena                           | (95 % IZ)    |
| $\geq$ CIN2  | <b>Vse biopsije</b>              |                   |                                 |              |
|              | Občutljivost (%)                 | 84,6<br>(77/91)   | 88,8<br>(79/89)                 | (80,5, 93,8) |
|              | Specifičnost (%)                 | 62,1<br>(525/846) | 55,8<br>(432/774)               | (52,3, 59,3) |
|              | PPV (%)                          | 19,3<br>(77/398)  | 18,8<br>(79/421)                | (17,0, 20,4) |
|              | NPV (%)                          | 97,4<br>(525/539) | 97,7<br>(432/442)               | (96,2, 98,8) |
|              | Pogostost (%)                    | 9,7 (91/937)      | 10,3 (89/863)                   |              |
|              | <b>Usmerjene biopsije**</b>      |                   |                                 |              |
|              | Občutljivost (%)                 | 90,0<br>(54/60)   | 93,2<br>(55/59)                 | (83,8, 97,3) |
|              | Specifičnost (%)                 | 60,8<br>(531/874) | 54,5<br>(437/802)               | (51,0, 57,9) |
|              | PPV (%)                          | 13,6<br>(54/397)  | 13,1<br>(55/420)                | (11,7, 14,2) |
|              | NPV (%)                          | 98,9<br>(531/537) | 99,1<br>(437/441)               | (97,9, 99,7) |
|              | Pogostost (%)                    | 6,4 (60/934)      | 6,9 (59/861)                    |              |
| $\geq$ CIN3  | <b>Vse biopsije</b>              |                   |                                 |              |
|              | Občutljivost (%)                 | 90,2<br>(37/41)   | 92,3<br>(36/39)                 | (79,7, 97,3) |
|              | Specifičnost (%)                 | 59,7<br>(535/896) | 53,3<br>(439/824)               | (49,9, 56,7) |
|              | PPV (%)                          | 9,3<br>(37/398)   | 8,6<br>(36/421)                 | (7,4, 9,4)   |
|              | NPV (%)                          | 99,3<br>(535/539) | 99,3<br>(439/442)               | (98,3, 99,8) |
|              | Pogostost (%)                    | 4,4 (41/937)      | 4,5 (39/863)                    |              |
|              | <b>Usmerjene biopsije**</b>      |                   |                                 |              |
|              | Občutljivost (%)                 | 93,1<br>(27/29)   | 96,4<br>(27/28)                 | (82,3, 99,4) |
|              | Specifičnost (%)                 | 59,1<br>(535/906) | 52,8<br>(440/834)               | (49,4, 56,1) |
|              | PPV (%)                          | 6,8<br>(27/398)   | 6,4<br>(27/421)                 | (5,5, 7,0)   |
|              | NPV (%)                          | 99,6<br>(535/537) | 99,8<br>(440/441)               | (98,9, 100)  |
|              | Pogostost (%)                    | 3,1 (29/935)      | 3,2 (28/862)                    |              |

\*Pri 74 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

\*\*Soglasje o histološkem izvidu je bilo doseženo le z uporabo rezultatov iz usmerjenih biopsij. Pri ženskah brez usmerjenih biopsij gre za normalno kolposkopijo, v te analize pa so vključene kot ženske brez bolezni ( $<$  CIN2 ali  $<$  CIN3, kot ustreza). Ko so bile vključene samo usmerjene biopsije, soglasje ni bilo vedno doseženo.

Pri vrednotenju vseh biopsij so bile ocene klinične občutljivosti testa Aptima HPV Assay in komercialnega testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3, pri katerih so bili pri obeh testih na voljo rezultati testa, podobne (razlike v ocenah občutljivosti niso bile statistično pomembne). Pri boleznih  $\geq$  CIN2 je razlika občutljivosti znašala -4,5 % (95 % IZ: -12,2 %, 2,5 %). Ocene klinične specifičnosti testa Aptima HPV Assay za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 so bile višje od tiste pri komercialnem testu DNA virusa HPV (razlike v ocenah specifičnosti so bile statistično pomembne). Pri boleznih  $\geq$  CIN2 je razlika specifičnosti znašala 6,1% (95 % IZ: 4,2%, 8,2%). Vrednosti NPV so bile podobne, vendar je bila za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 vrednost PPV za test Aptima HPV Assay nekoliko višja od vrednosti PPV za komercialni test DNA virusa HPV (19,3% v primerjavi z 18,8%).

Od 91 primerov bolezni  $\geq$  CIN2 jih je bilo 60 (65,9 %) odkritih pri usmerjenih biopsijah, 31 (34,1 %) pa pri naključnih biopsijah in/ali biopsijah ECC (tj. ne pri usmerjenih biopsijah). Te ugotovitve so primerljive z rezultati iz objavljenih študij, v katerih je bilo približno 25 % do 40 % primerov bolezni  $\geq$  CIN2 odkritih samo iz primerkov naključnih biopsij in/ali biopsij ECC.<sup>40,41</sup> Ko so bile za določanje stanja bolezni uporabljene samo usmerjene biopsije (pri čemer je veljala domneva, da so bili histološki izvidi pri ženskah brez usmerjenih biopsij normalni, ker ni bilo prisotnih nobenih vidnih lezij), je pogostost bolezni  $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3 v študiji znašala 6,4 % in 3,1 %. Ocene klinične občutljivosti za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 so bile pri obeh testih višje, če so bile uporabljene samo usmerjene biopsije, ne pa ocene, izračunane z uporabo vseh biopsij. Pri obeh testih je bila klinična specifičnost z uporabo samo usmerjenih biopsij podobna specifičnosti, ki je bila pridobljena z vključenimi vsemi biopsijami. V skladu s tem je bila specifičnost testa Aptima HPV Assay pri uporabi samo usmerjenih biopsij znatno višja od tiste pri komercialnem testu DNA virusa HPV.

Ocene klinične učinkovitosti testa Aptima HPV Assay in komercialnega testa DNA virusa HPV DNA glede na starostno skupino prikazujeta Preglednica 4 in Preglednica 5 ( $\geq$  CIN2 oziroma  $\geq$  CIN3 na podlagi ocene vseh biopsij).

**Preglednica 4:** Starost populacije ASC-US  $\geq 21$  let: učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 glede na starostno skupino.

|                    |                  | Test Aptima HPV Assay<br>N = 937 |              | Test DNA virusa HPV<br>N = 863* |              |
|--------------------|------------------|----------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| Učinkovitost       |                  | Ocena                            | (95 % IZ)    | Ocena                           | (95 % IZ)    |
|                    |                  | N = 415                          |              | N = 389                         |              |
| od 21 do<br>29 let | Občutljivost (%) | 88,5<br>(54/61)                  | (78,2, 94,3) | 94,9<br>(56/59)                 | (86,1, 98,3) |
|                    | Specifičnost (%) | 44,9<br>(159/354)                | (39,8, 50,1) | 35,5<br>(117/330)               | (30,5, 40,8) |
|                    | PPV (%)          | 21,7<br>(54/249)                 | (19,3, 23,9) | 20,8<br>(56/269)                | (19,0, 22,5) |
|                    | NPV (%)          | 95,8<br>(159/166)                | (92,3, 98,1) | 97,5<br>(117/120)               | (93,6, 99,4) |
|                    | Pogostost (%)    | 14,7 (61/415)                    |              | 15,2 (59/389)                   |              |
|                    |                  |                                  | N = 261      |                                 | N = 238      |
| od 30 do<br>39 let | Občutljivost (%) | 85,0<br>(17/20)                  | (64,0, 94,8) | 80,0<br>(16/20)                 | (58,4, 91,9) |
|                    | Specifičnost (%) | 66,4<br>(160/241)                | (60,2, 72,1) | 61,9<br>(135/218)               | (55,3, 68,1) |
|                    | PPV (%)          | 17,3<br>(17/98)                  | (13,1, 21,1) | 16,2<br>(16/99)                 | (11,8, 19,8) |
|                    | NPV (%)          | 98,2<br>(160/163)                | (95,7, 99,6) | 97,1<br>(135/139)               | (94,1, 99,1) |
|                    | Pogostost (%)    | 7,7 (20/261)                     |              | 8,4 (20/238)                    |              |
|                    |                  |                                  | N = 261      |                                 | N = 236      |
| ≥ 40<br>Leta       | Občutljivost (%) | 60,0<br>(6/10)                   | (31,3, 83,2) | 70,0<br>(7/10)                  | (39,7, 89,2) |
|                    | Specifičnost (%) | 82,1<br>(206/251)                | (76,9, 86,3) | 79,6<br>(180/226)               | (73,9, 84,4) |
|                    | PPV (%)          | 11,8<br>(6/51)                   | (5,6, 17,7)  | 13,2<br>(7/53)                  | (6,9, 18,7)  |
|                    | NPV (%)          | 98,1<br>(206/210)                | (96,6, 99,4) | 98,4<br>(180/183)               | (96,6, 99,6) |
|                    | Pogostost (%)    | 3,8 (10/261)                     |              | 4,2 (10/236)                    |              |

\*Pri 74 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

**Preglednica 5:** Starost populacije ASC-US  $\geq 21$  let: učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN3 glede na starostno skupino.

|                    | Učinkovitost     | Test Aptima HPV Assay<br>N = 937 |              | Test DNA virusa HPV<br>N = 863* |              |
|--------------------|------------------|----------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|                    |                  | Ocena                            | (95 % IZ)    | Ocena                           | (95 % IZ)    |
| od 21 do<br>29 let |                  | N = 415                          |              | N = 389                         |              |
|                    | Občutljivost (%) | 96,3<br>(26/27)                  | (81,7, 99,3) | 100<br>(25/25)                  | (86,7, 100)  |
|                    | Specifičnost (%) | 42,5<br>(165/388)                | (37,7, 47,5) | 33,0<br>(120/364)               | (28,3, 38,0) |
|                    | PPV (%)          | 10,4<br>(26/249)                 | (9,0, 11,5)  | 9,3<br>(25/269)                 | (8,2, 10,0)  |
|                    | NPV (%)          | 99,4<br>(165/166)                | (97,2, 100)  | 100<br>(120/120)                | (97,5, 100)  |
|                    | Pogostost (%)    | 6,5 (27/415)                     |              | 6,4 (25/389)                    |              |
| od 30 do<br>39 let |                  | N = 261                          |              | N = 238                         |              |
|                    | Občutljivost (%) | 88,9<br>(8/9)                    | (56,5, 98,0) | 77,8<br>(7/9)                   | (45,3, 93,7) |
|                    | Specifičnost (%) | 64,3<br>(162/252)                | (58,2, 69,9) | 59,8<br>(137/229)               | (53,4, 66,0) |
|                    | PPV (%)          | 8,2<br>(8/98)                    | (5,0, 10,1)  | 7,1<br>(7/99)                   | (4,0, 9,2)   |
|                    | NPV (%)          | 99,4<br>(162/163)                | (97,6, 100)  | 98,6<br>(137/139)               | (96,4, 99,8) |
|                    | Pogostost (%)    | 3,4 (9/261)                      |              | 3,8 (9/238)                     |              |
| $\geq 40$<br>Leta  |                  | N = 261                          |              | N = 236                         |              |
|                    | Občutljivost (%) | 60,0<br>(3/5)                    | (23,1, 88,2) | 80,0<br>(4/5)                   | (37,6, 96,4) |
|                    | Specifičnost (%) | 81,3<br>(208/256)                | (76,0, 85,6) | 78,8<br>(182/231)               | (73,1, 83,6) |
|                    | PPV (%)          | 5,9<br>(3/51)                    | (1,6, 9,7)   | 7,5<br>(4/53)                   | (2,9, 10,7)  |
|                    | NPV (%)          | 99,0<br>(208/210)                | (98,0, 99,9) | 99,5<br>(182/183)               | (98,2, 100)  |
|                    | Pogostost (%)    | 1,9 (5/261)                      |              | 2,1 (5/236)                     |              |

\*Pri 74 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Preglednica 6 prikazuje absolutno tveganje bolezni ( $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3, na podlagi vrednotenja vseh biopsij) glede na rezultate testa Aptima HPV Assay in relativno tveganje bolezni za pozitivne rezultate testa Aptima HPV Assay v primerjavi z negativnimi ter ocene za komercialni test DNA virusa HPV. Relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 je znašalo 7,4 (95 % IZ: 4,3, 13,0), kar kaže, da je bila verjetnost za bolezen  $\geq$  CIN2 pri ženski s pozitivnim testom Aptima HPV Assay 7,4-krat večja od tiste pri ženski z negativnim testom Aptima HPV Assay. Relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN3 je znašalo 12,5 (95 % IZ: 4,5, 34,9).

**Preglednica 6:** Starost populacije ASC-US  $\geq$  21 let: absolutno in relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV.

|        |                | Test Aptima HPV Assay<br>N = 937 |                                 | Test DNA virusa HPV<br>N = 863* |                                 |
|--------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|        | Rezultat testa | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ)  | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) |
| ≥ CIN2 | Pozitivno      | 19,3 (77/398)<br>(17,3, 21,2)    | 7,4<br>(4,3, 13,0)              | 18,8 (79/421)<br>(17,0, 20,4)   | 8,3<br>(4,4, 15,8)              |
|        | Negativno      | 2,6 (14/539)<br>(1,5, 4,0)       |                                 | 2,3 (10/442)<br>(1,2, 3,8)      |                                 |
|        | Pogostost (%)  |                                  | 9,7 (91/937)                    |                                 | 10,3 (89/863)                   |
| ≥ CIN3 | Pozitivno      | 9,3 (37/398)<br>(8,0, 10,3)      | 12,5<br>(4,5, 34,9)             | 8,6 (36/421)<br>(7,4, 9,4)      | 12,6<br>(3,9, 40,6)             |
|        | Negativno      | 0,7 (4/539)<br>(0,2, 1,7)        |                                 | 0,7 (3/442)<br>(0,2, 1,7)       |                                 |
|        | Pogostost (%)  |                                  | 4,4 (41/937)                    |                                 | 4,5 (39/863)                    |

\*Pri 74 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Preglednica 7 prikazuje ocene absolutnega in relativnega tveganja bolezni ( $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3, na podlagi vrednotenja vseh biopsij) za test Aptima HPV Assay in komercialni test DNA virusa HPV glede na starostno skupino.

**Preglednica 7:** Starost populacije ASC-US  $\geq$  21 let: absolutno in relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV glede na starostno skupino.

|         |                    | Test Aptima HPV Assay<br>N = 937   |                                    | Test DNA virusa HPV<br>N = 863*    |                                    |                          |
|---------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Starost | Rezultat testa     | Absolutno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno<br>tveganje<br>(95 % IZ) |                          |
| ≥ CIN2  | od 21 do<br>29 let | N = 415                            |                                    | N = 389                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 21,7 (54/249)<br>(19,3, 23,9)      | 5,1<br>(2,4, 11,0)                 | 20,8 (56/269)<br>(19,0, 22,5)      | 8,3<br>(2,7, 26,1)       |
|         |                    | Negativno                          | 4,2 (7/166)<br>(1,9, 7,7)          |                                    | 2,5 (3/120)<br>(0,6, 6,4)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 9,7 (61/415)                       |                                    | 15,2 (59/389)                      |                          |
|         | od 30 do<br>39 let | N = 261                            |                                    | N = 238                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 17,3 (17/98)<br>(13,1, 21,1)       | 9,4<br>(2,8, 31,3)                 | 16,2 (16/99)<br>(11,8, 19,8)       | 5,6<br>(1,9, 16,3)       |
|         |                    | Negativno                          | 1,8 (3/163)<br>(0,4, 4,3)          |                                    | 2,9 (4/139)<br>(0,9, 5,9)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 7,7 (20/261)                       |                                    | 8,4 (20/238)                       |                          |
|         | ≥ 40 let           | N = 261                            |                                    | N = 236                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 11,8 (6/51)<br>(5,6, 17,7)         | 6,2<br>(1,8, 21,1)                 | 13,2 (7/53)<br>(6,9, 18,7)         | 8,1<br>(2,2, 30,1)       |
|         |                    | Negativno                          | 1,9 (4/210)<br>(0,6, 3,4)          |                                    | 1,6 (3/183)<br>(0,4, 3,4)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 3,8 (10/261)                       |                                    | 4,2 (10/236)                       |                          |
| ≥ CIN3  | od 21 do<br>29 let | N = 415                            |                                    | N = 389                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 10,4 (26/249)<br>(9,0, 11,5)       | 17,3<br>(2,4, 127)                 | 9,3 (25/269)<br>(8,2, 10,0)        | Ni mogoče<br>izračunati. |
|         |                    | Negativno                          | 0,6 (1/166)<br>(0,0, 2,8)          |                                    | 0,0 (0/120)<br>(0,0, 2,5)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 6,5 (27/415)                       |                                    | 6,4 (25/389)                       |                          |
|         | od 30 do<br>39 let | N = 261                            |                                    | N = 238                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 8,2 (8/98)<br>(5,0, 10,1)          | 13,3<br>(1,7, 105)                 | 7,1 (7/99)<br>(4,0, 9,2)           | 4,9<br>(1,0, 23,2)       |
|         |                    | Negativno                          | 0,6 (1/163)<br>(0,0, 2,4)          |                                    | 1,4 (2/139)<br>(0,2, 3,6)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 3,4 (9/261)                        |                                    | 3,8 (9/238)                        |                          |
|         | ≥ 40 let           | N = 261                            |                                    | N = 236                            |                                    |                          |
|         |                    | Pozitivno                          | 5,9 (3/51)<br>(1,6, 9,7)           | 6,2<br>(1,1, 36,0)                 | 7,5 (4/53)<br>(2,9, 10,7)          | 13,8<br>(1,6, 121)       |
|         |                    | Negativno                          | 1,0 (2/210)<br>(0,1, 2,0)          |                                    | 0,5 (1/183)<br>(0,0, 1,8)          |                          |
|         |                    | Pogostost (%)                      | 1,9 (5/261)                        |                                    | 2,1 (5/236)                        |                          |

\*Pri 74 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

## Starost populacije NILM $\geq$ 30 let: klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay s tekočimi citološkimi primerki ThinPrep v izhodišču

Skupaj je bilo v študijo NILM vpisanih 11.644 žensk s citološkimi izvidi NILM; od teh je bilo 773 žensk umaknjenih. Preostalih 10.871 je bilo upravičenih do testiranja na sistemu Panther. Pri enajstih ženskah so vzorci manjkali in bile so izključene iz vrednotenja testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther ob izhodišču. Preostalih 10.860 žensk, pri katerih je bilo mogoče izvesti vrednotenje, je bilo starih 30 in več let, pri njih pa so bili prisotni citološki izvidi NILM in rezultati testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther. Od 512 žensk s pozitivnim rezultatom testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther se jih je 284 udeležilo kolposkopije v izhodišču. Od 10.348 žensk z negativnim rezultatom testa Aptima HPV Assay se jih je 580 udeležilo kolposkopije v izhodišču. Histološki izvidi so bili pri dvajsetih (20) ženskah  $\geq$  CIN2, pri enajstih (11)  $\geq$  CIN3, pri 798 ženskah so bili normalni/CIN1, pri 46 ženskah pa je bilo stanje bolezni nedoločeno. Preglednica 8 prikazuje rezultate testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther glede na diagnozo odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov v izhodišču.

**Preglednica 8:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: rezultati testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV glede na diagnozo odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov v izhodišču.

| Rezultat testa Aptima HPV Assay* | Test DNA virusa HPV | Diagnoza odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov |          |      |      |      |       |        |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|----------|------|------|------|-------|--------|
|                                  |                     | Nedoločeno**                                                    | Normalno | CIN1 | CIN2 | CIN3 | Rak   | Skupaj |
| Pozitivno                        | Pozitivno           | 11                                                              | 211      | 12   | 4    | 7    | 2     | 247    |
| Pozitivno                        | Negativno           | 2                                                               | 19       | 0    | 0    | 0    | 1     | 22     |
| Pozitivno                        | Ni rezultata.***    | 2                                                               | 12       | 1    | 0    | 0    | 0     | 15     |
| Negativno                        | Pozitivno           | 10                                                              | 170      | 7    | 2    | 1    | 0     | 190    |
| Negativno                        | Negativno           | 20                                                              | 353      | 9    | 2    | 0    | 0     | 384    |
| Negativno                        | Ni rezultata.***    | 1                                                               | 4        | 0    | 1    | 0    | 0     | 6      |
| Skupaj                           |                     | 46                                                              | 769      | 29   | 9    | 8    | 3**** | 864    |

\*Pri vseh vzorcih so bili rezultati končni in veljavni (ob začetnem testiranju ali po razrešitvi začetnih neveljavnih rezultatov na postopek).

\*\*46 preiskovank se je udeležilo obiska kolposkopije, diagnoze pa ni bilo mogoče podati iz naslednjih razlogov: ugotovljeno je bilo, da so biopsijski primerki nenormalni (n = 29), brez zbranih biopsij (n = 15) in z izgubljenimi preparati za biopsijske primerke (n = 2).

\*\*\*Pri 21 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

\*\*\*\*Pri treh ženskah je bil prisoten adenokarcinom in situ (AIS).

Skupaj je bilo stanje bolezni v izhodišču pri 10.042 ženskah nepreverjeno (vključno z nedoločenim) (Preglednica 9). Ker so bile na kolposkopijo napotene le naključno izbrane ženske z negativnimi rezultati pri testu Aptima HPV Assay na sistemu Tigris DTS in komercialnem testu DNA virusa HPV, je bil v tej skupini delež žensk z nepreverjenim stanjem bolezni visok (96,6 %). Za prilagoditev te pristranskosti preverjanja je bila za oceno števila žensk z boleznijo, ki bi bile odkrite, če bi vse ženske opravile kolposkopijo, uporabljena metoda večkratnega vstavljanja. Na podlagi 818 žensk s potrjenim stanjem bolezni v izhodišču so predstavljene ocene učinkovitosti s prilagoditvijo zaradi pristranskosti preverjanja in ocene neprilagojene učinkovitosti.

**Preglednica 9:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: razvrstitev žensk, pri katerih je bilo mogoče izvesti vrednotenje, z NILM glede na rezultate testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV, stanje bolezni ( $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3) ter stanje preverjanja bolezni.

| Rezultat testa Aptima HPV Assay* |                   | Test DNA virusa HPV | Skupno žensk | Preverjeno stanje bolezni: $\geq$ CIN2 |                                 | Preverjeno stanje bolezni: $\geq$ CIN3 |                                 | Nepreverjeno stanje bolezni                    |
|----------------------------------|-------------------|---------------------|--------------|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| Sistem Panther                   | Sistem Tigris DTS |                     |              | Ženske z boleznijo ( $\geq$ CIN2)      | Ženske brez bolezni ( $<$ CIN2) | Ženske z boleznijo ( $\geq$ CIN3)      | Ženske brez bolezni ( $<$ CIN3) | Ženske z neznanim stanjem bolezni (% neznanih) |
| Pozitivno                        | Pozitivno         | Pozitivno           | 313          | 13                                     | 189                             | 9                                      | 193                             | 111 (35,5%)                                    |
| Pozitivno                        | Pozitivno         | Negativno           | 37           | 1                                      | 18                              | 1                                      | 18                              | 18 (48,6%)                                     |
| Pozitivno                        | Pozitivno         | Ni rezultata.**     | 22           | 0                                      | 13                              | 0                                      | 13                              | 9 (40,9%)                                      |
| Pozitivno                        | Negativno         | Pozitivno           | 70           | 0                                      | 34                              | 0                                      | 34                              | 36 (51,4%)                                     |
| Pozitivno                        | Negativno         | Negativno           | 60           | 0                                      | 1                               | 0                                      | 1                               | 59 (98,3%)                                     |
| Pozitivno                        | Negativno         | Ni rezultata.**     | 10           | 0                                      | 0                               | 0                                      | 0                               | 10 (100%)                                      |
| Negativno                        | Pozitivno         | Pozitivno           | 46           | 0                                      | 33                              | 0                                      | 33                              | 13 (28,3%)                                     |
| Negativno                        | Pozitivno         | Negativno           | 113          | 1                                      | 41                              | 0                                      | 42                              | 71 (62,8%)                                     |
| Negativno                        | Pozitivno         | Ni rezultata.**     | 8            | 0                                      | 4                               | 0                                      | 4                               | 4 (50,0%)                                      |
| Negativno                        | Negativno         | Pozitivno           | 236          | 3                                      | 144                             | 1                                      | 146                             | 89 (37,7%)                                     |
| Negativno                        | Negativno         | Negativno           | 9.354        | 1                                      | 321                             | 0                                      | 322                             | 9.032 (96,6%)                                  |
| Negativno                        | Negativno         | Ni rezultata.**     | 591          | 1                                      | 0                               | 0                                      | 1                               | 590 (99,8%)                                    |
| Skupaj                           |                   |                     | 10.860       | 20                                     | 798                             | 11                                     | 807                             | 10.042 (92,5%)                                 |

\*Pri vseh vzorcih so bili rezultati končni (ob začetnem testiranju ali po razrešitvi začetnih neveljavnih rezultatov na postopek).

\*\*Pri 631 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Prilagojena pogostost bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri ženskah s citološkimi izvidi NILM je znašala 0,9 % oziroma 0,4 %. Preglednica 10 prikazuje ocene prilagojenega absolutnega in relativnega tveganja pri zaznavanju bolezni  $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3 v izhodišču. Prilagojeno relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 je znašalo 7,5 (95 % IZ: 2,1, 26,3), kar kaže, da je verjetnost za bolezen  $\geq$  CIN2 pri ženski s pozitivnim testom Aptima HPV Assay 7,5-krat večja od tiste pri ženski z negativnim testom Aptima HPV Assay. Prilagojeno relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN3 je znašalo 24,9 (95 % IZ: 2,0, 307,0). Preglednica 11 prikazuje skupne ocene neprilagojenega absolutnega in relativnega tveganja pri zaznavanju bolezni  $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3 v izhodišču, Preglednica 12 pa glede na starostno skupino.

**Preglednica 10:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: absolutno in relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV (ocene s prilagoditvijo zaradi pristranskosti preverjanja) v izhodišču.

| Rezultat testa | Test Aptima HPV Assay           |                                 | Test DNA virusa HPV             |                                 |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) |
| $\geq$ CIN2    | Pozitivno                       | 4,5<br>(2,7, 7,4)               | 3,7<br>(2,3, 6,1)               | 7,3<br>(1,6, 33,5)              |
|                | Negativno                       | 0,6<br>(0,2, 1,9)               | 0,5<br>(0,1, 2,1)               |                                 |
|                | Pogostost (%)                   | 0,9                             | 0,9                             |                                 |
| $\geq$ CIN3    | Pozitivno                       | 3,0<br>(1,6, 5,5)               | 2,3<br>(1,3, 4,1)               | 21,0<br>(1,0, 423,8)            |
|                | Negativno                       | 0,1<br>(0,0, 1,7)               | 0,1<br>(0,0, 2,4)               |                                 |
|                | Pogostost (%)                   | 0,4                             | 0,4                             |                                 |

**Preglednica 11:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: absolutno in relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV (neprilagojene ocene) v izhodišču.

| Rezultat testa | Test Aptima HPV Assay<br>N = 818 |                                 | Test DNA virusa HPV<br>N = 800* |                                 |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ)  | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) |
| $\geq$ CIN2    | Pozitivno                        | 5,2 (14/269)<br>(3,5, 6,6)      | 3,8 (16/416)<br>(2,9, 4,5)      | 4,9<br>(1,4, 16,8)              |
|                | Negativno                        | 1,1 (6/549)<br>(0,5, 1,9)       | 0,8 (3/384)<br>(0,2, 1,9)       |                                 |
|                | Pogostost (%)                    | 2,4 (20/818)                    | 2,4 (19/800)                    |                                 |
| $\geq$ CIN3    | Pozitivno                        | 3,7 (10/269)<br>(2,5, 4,3)      | 2,4 (10/416)<br>(1,6, 2,7)      | 9,2<br>(1,2, 71,8)              |
|                | Negativno                        | 0,2 (1/549)<br>(0,0, 0,8)       | 0,3 (1/384)<br>(0,0, 1,1)       |                                 |
|                | Pogostost (%)                    | 1,3 (11/818)                    | 1,4 (11/800)                    |                                 |

\*Pri 18 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

**Preglednica 12:** Starost populacije NILM  $\geq 30$  let: absolutno in relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV glede na starostno skupino (neprilagojene ocene) v izhodišču.

|               |                    | Test Aptima HPV Assay<br>N = 818   |                                    | Test DNA virusa HPV<br>N = 800*    |                                    |                    |
|---------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Starost       | Rezultat testa     | Absolutno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno<br>tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno<br>tveganje<br>(95 % IZ) |                    |
| ≥ CIN2        | od 30 do<br>39 let | N = 383                            |                                    | N = 376                            |                                    |                    |
|               |                    | Pozitivno                          | 4,6 (7/153)<br>(2,5, 5,9)          | 5,3<br>(1,1, 25,0)                 | 3,3 (7/215)<br>(1,8, 4,1)          | 2,6<br>(0,6, 12,4) |
|               |                    | Negativno                          | 0,9 (2/230)<br>(0,1, 2,2)          |                                    | 1,2 (2/161)<br>(0,2, 3,2)          |                    |
|               |                    | Pogostost (%)                      | 2,3 (9/383)                        |                                    | 2,4 (9/376)                        |                    |
|               | ≥ 40<br>Leta       | N = 435                            |                                    | N = 424                            |                                    |                    |
| Pozitivno     |                    | 6,0 (7/116)<br>(3,2, 8,5)          | 4,8<br>(1,4, 16,1)                 | 4,5 (9/201)<br>(2,9, 5,3)          | 10,0<br>(1,3, 78,1)                |                    |
| Negativno     |                    | 1,3 (4/319)<br>(0,4, 2,3)          |                                    | 0,4 (1/223)<br>(0,0, 1,8)          |                                    |                    |
| Pogostost (%) |                    | 2,5 (11/435)                       |                                    | 2,4 (10/424)                       |                                    |                    |
| ≥ CIN3        | od 30 do<br>39 let | N = 383                            |                                    | N = 376                            |                                    |                    |
|               |                    | Pozitivno                          | 3,3 (5/153)<br>(1,6, 4,1)          | 7,5<br>(0,9, 63,7)                 | 2,3 (5/215)<br>(1,1, 2,9)          | 3,7<br>(0,4, 31,7) |
|               |                    | Negativno                          | 0,4 (1/230)<br>(0,0, 1,6)          |                                    | 0,6 (1/161)<br>(0,0, 2,2)          |                    |
|               |                    | Pogostost (%)                      | 1,6 (6/383)                        |                                    | 1,6 (6/376)                        |                    |
|               | ≥ 40<br>Leta       | N = 435                            |                                    | N = 424                            |                                    |                    |
| Pozitivno     |                    | 4,3 (5/116)<br>(2,2, 5,1)          | Ni mogoče<br>izračunati.           | 2,5 (5/201)<br>(1,3, 2,8)          | Ni mogoče<br>izračunati.           |                    |
| Negativno     |                    | 0,0 (0/319)<br>(0,0, 0,8)          |                                    | 0,0 (0/223)<br>(0,0, 1,1)          |                                    |                    |
| Pogostost (%) |                    | 1,1 (5/435)                        |                                    | 1,2 (5/424)                        |                                    |                    |

\*Pri 18 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Preglednica 13 prikazuje prilagojene ocene klinične učinkovitosti testa Aptima HPV Assay, vključno z občutljivostjo, specifičnostjo, PPV in NPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 v izhodišču, pa tudi ocene za komercialni test DNA virusa HPV. Preglednica 14 prikazuje ocene neprilagojene klinične učinkovitosti. Občutljivost pri testu Aptima HPV Assay in komercialnem testu DNA virusa HPV je bila podobna, specifičnost pa je bila znatno višja pri testu Aptima HPV Assay (neprekrivajoči se 95 % IZ). Ocene napovedne vrednosti testa Aptima HPV Assay so bile klinično pomembne in podobne ocenam pri komercialnem testu DNA virusa HPV. Vrednosti NPV so bile podobne, vendar je bila za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 vrednost PPV za test Aptima HPV Assay nekoliko višja od vrednosti PPV za komercialni test DNA virusa HPV (4,5% v primerjavi z 3,7%).

**Preglednica 13:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 (ocene s prilagoditvijo zaradi pristranskosti preverjanja) v izhodišču.

|        | Učinkovitost     | Test Aptima HPV Assay |              | Test DNA virusa HPV |              |
|--------|------------------|-----------------------|--------------|---------------------|--------------|
|        |                  | Ocena                 | (95 % IZ)    | Ocena               | (95 % IZ)    |
| ≥ CIN2 | Občutljivost (%) | 28,4                  | (4,9, 51,8)  | 35,4                | (3,8, 66,9)  |
|        | Specifičnost (%) | 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) |
|        | Pogostost (%)    | 0,9 (0,0, 1,9)        |              | 0,9 (0,0, 1,9)      |              |
| ≥ CIN3 | Občutljivost (%) | 54,0                  | (3,6, 100)   | 56,4                | (0,4, 100)   |
|        | Specifičnost (%) | 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)  |
|        | Pogostost (%)    | 0,4 (0,0, 1,2)        |              | 0,4 (0,0, 1,3)      |              |

**Preglednica 14:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 (neprilagojene ocene) v izhodišču.

| Učinkovitost                  | Test Aptima HPV Assay<br>N = 818 |              | Test DNA virusa HPV<br>N = 800* |              |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|                               | Ocena                            | (95 % IZ)    | Ocena                           | (95 % IZ)    |
| <b>Občutljivost (%)</b>       | 70,0<br>(14/20)                  | (48,1, 85,5) | 84,2<br>(16/19)                 | (62,4, 94,5) |
| <b>Specifičnost (%)</b>       | 68,0<br>(543/798)                | (64,7, 71,2) | 48,8<br>(381/781)               | (45,3, 52,3) |
| <b><math>\geq</math> CIN2</b> |                                  |              |                                 |              |
| <b>PPV (%)</b>                | 5,2<br>(14/269)                  | (3,5, 6,6)   | 3,8<br>(16/416)                 | (2,9, 4,5)   |
| <b>NPV (%)</b>                | 98,9<br>(543/549)                | (98,1, 99,5) | 99,2<br>(381/384)               | (98,1, 99,8) |
| <b>Pogostost (%)</b>          | 2,4 (20/818)                     |              | 2,4 (19/800)                    |              |
| <b>Občutljivost (%)</b>       | 90,9<br>(10/11)                  | (62,3, 98,4) | 90,9<br>(10/11)                 | (62,3, 98,4) |
| <b>Specifičnost (%)</b>       | 67,9<br>(548/807)                | (64,6, 71,0) | 48,5<br>(383/789)               | (45,1, 52,0) |
| <b><math>\geq</math> CIN3</b> |                                  |              |                                 |              |
| <b>PPV (%)</b>                | 3,7<br>(10/269)                  | (2,5, 4,3)   | 2,4<br>(10/416)                 | (1,6, 2,7)   |
| <b>NPV (%)</b>                | 99,8<br>(548/549)                | (99,2, 100)  | 99,7<br>(383/384)               | (98,9, 100)  |
| <b>Pogostost (%)</b>          | 1,3 (11/818)                     |              | 1,4 (11/800)                    |              |

\*Pri 18 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Neposredna primerjava testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther in komercialnega testa DNA virusa HPV kaže podobno občutljivost in statistično znatno izboljšano specifičnost testa Aptima HPV Assay v primerjavi s specifičnostjo komercialnega testa DNA virusa HPV pri zaznavanju bolezni  $\geq$ CIN2, kot kažejo razmerja stopenj pravih in lažnih pozitivnih rezultatov (Preglednica 15 oziroma Preglednica 16).

**Preglednica 15:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: razmerje stopenj pravih pozitivnih rezultatov (test Aptima HPV Assay/test DNA virusa HPV) pri ženskah z boleznijo  $\geq$  CIN2 (neprilagojene ocene) v izhodišču.

|                                                                                           | Test DNA virusa HPV |           | Skupaj     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------|
|                                                                                           | Pozitivno           | Negativno |            |
| <b>Test Aptima HPV Assay</b>                                                              |                     |           |            |
| <b>Pozitivno</b>                                                                          | 13                  | 1         | 14 (73,7%) |
| <b>Negativno</b>                                                                          | 3                   | 2         | 5          |
| <b>Skupaj</b>                                                                             | 16 (84,2%)          | 3         | 19         |
| <b>Razmerje stopenj pravih pozitivnih rezultatov = 0,88 (14/16) (95 % IZ: 0,65, 1,10)</b> |                     |           |            |

**Preglednica 16:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: razmerje stopenj lažnih pozitivnih rezultatov (test Aptima HPV Assay/test DNA virusa HPV) pri ženskah z boleznijo  $<$  CIN2 (neprilagojene ocene) v izhodišču.

|                                                                                      |           | Test DNA virusa HPV |           | Skupaj      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|-----------|-------------|
|                                                                                      |           | Pozitivno           | Negativno |             |
| Test Aptima HPV Assay                                                                | Pozitivno | 223                 | 19        | 242 (31,0%) |
|                                                                                      | Negativno | 177                 | 362       | 539         |
|                                                                                      | Skupaj    | 400 (51,2%)         | 381       | 781         |
| Razmerje stopenj lažnih pozitivnih rezultatov = 0,61 (242/400) (95 % IZ: 0,55, 0,66) |           |                     |           |             |

### Starost populacije NILM $\geq$ 30 let: klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther po 3 letih spremljanja

V izhodišču je bilo 10.843 žensk, starih 30 let in več, s citološkimi izvidi NILM in veljavnimi rezultati testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther, ki so bile upravičene do faze spremljanja. Med ženskami brez bolezni  $\geq$  CIN2 jih je 67,0 % (7.247/10.823) opravilo kontrolni obisk za test PAP ob 1. letu, 60,3 % (6.517/10.814) ob 2. letu, 58,7 % (6.339/10.807) pa ob 3. letu. Skupno je študijo zaključilo 58,8 % (6.375/10.843) žensk (z boleznijo  $\geq$  CIN2 v izhodišču ali med spremljanjem in/ali opravljenimi potrebnimi obiski).

Od 10.843 žensk, pri katerih je bilo mogoče izvesti vrednotenje, so bili rezultati testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther v izhodišču pri 511 (4,7 %) pozitivni. Od teh 511 žensk pri 255 (49,9%) ženskah 3-letno stanje bolezni na podlagi citoloških in/ali kolposkopijskih/biopsijskih izvidov ni bilo ne pozitivno ne negativno. Pri preostalih 10.332 ženskah so bili rezultati testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther v izhodišču negativni. Od teh 10.332 žensk je bilo pri 5.946 (57,5%) ženskah 3-letno stanje bolezni pozitivno ali negativno. Od 6.201 žensk s 3-letnim stanjem bolezni je imelo 47 žensk bolezen  $\geq$  CIN2, vključno s 23, ki je imelo bolezen  $\geq$  CIN3; pri 6.154 ženskah je bila bolezen po mnenju odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov normalna/CIN1. Preglednica 17 prikazuje rezultate testa Aptima HPV Assay na sistemu Panther in komercialnega testa DNA virusa HPV v izhodišču ter 3-letno stanje bolezni (vključuje izhodišče in vrednotenje med spremljanjem) glede na odbor za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov.

**Preglednica 17:** Starost populacije NILM  $\geq 30$  let: razvrstitev žensk, ki so upravičene do faze spremljanja, glede na rezultate testa Aptima HPV Assay v izhodišču, rezultate testa DNA virusa HPV v izhodišču in stanja bolezni ( $\geq$  CIN2,  $\geq$  CIN3, nepreverjeno), določena v izhodišču in fazah spremljanja.

| Rezultat testa Aptima HPV Assay | Test DNA virusa HPV | Skupno žensk | Preverjeno stanje bolezni: $\geq$ CIN2 |                                 | Preverjeno stanje bolezni: $\geq$ CIN3 |                                 | Nepreverjeno stanje bolezni |             |
|---------------------------------|---------------------|--------------|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------|
|                                 |                     |              | Ženske z boleznijo ( $\geq$ CIN2)      | Ženske brez bolezni ( $<$ CIN2) | Ženske z boleznijo ( $\geq$ CIN3)      | Ženske brez bolezni ( $<$ CIN3) | Izgubljeno za spremljanje   | Nedoločeno* |
| Pozitivno                       | Pozitivno           | 382          | 23                                     | 171                             | 16                                     | 178                             | 167                         | 21          |
| Pozitivno                       | Negativno           | 97           | 1                                      | 48                              | 1                                      | 48                              | 44                          | 4           |
| Pozitivno                       | Ni rezultata.**     | 32           | 2                                      | 10                              | 1                                      | 11                              | 17                          | 3           |
| Negativno                       | Pozitivno           | 281          | 5                                      | 129                             | 2                                      | 132                             | 130                         | 17          |
| Negativno                       | Negativno           | 9.452        | 15                                     | 5.476                           | 3                                      | 5.488                           | 3.756                       | 205         |
| Negativno                       | Ni rezultata.**     | 599          | 1                                      | 320                             | 0                                      | 321                             | 264                         | 14          |
| <b>Skupaj</b>                   |                     | 10.843       | 47                                     | 6.154                           | 23                                     | 6.178                           | 4.378                       | 264         |

\*Ženske, pri katerih so bili citološki izvidi pri testu med spremljanjem nenormalni in pri katerih ni bilo poznejšega rezultata odbora za soglasje pri preverjanju histologije, in ženske z nezadostno citološko preiskavo ob njihovem zadnjem obisku. 174 žensk z nedoločenim stanjem bolezni je zaključilo svoje spremljanje po protokolu.

\*\*Pri 631 ženskah z rezultati testa Aptima HPV Assay ni bilo rezultatov testa DNA virusa HPV, v glavnem zaradi nezadostne količine primerka za citološko preiskavo.

Triletno kumulativno tveganje bolezni ( $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3) temelji na Kaplan-Meierjevi oceni (analizi življenjske preglednice) in vključuje bolezen, zaznано v izhodišču ali med spremljanjem. Ženske, pri katerih je obstajala določena indikacija za bolezen (ASC-US ali resnejši citološki izvidi), ne pa tudi rezultat mnenja odbora za soglasje pri preverjanju histoloških izvidov, so bile vključene v analizo z metodo večkratnega vstavljanja, da bi bilo mogoče napovedati število žensk z boleznijo, ki bi bilo odkrito, če bi opravile kolposkopijo.

Preglednica 18 prikazuje ocene 3-letnega kumulativnega absolutnega in relativnega tveganja pri zaznavanju bolezni  $\geq$  CIN2 in  $\geq$  CIN3.

**Preglednica 18:** Starost populacije NILM  $\geq$  30 let: 3-letno kumulativno absolutno in relativno tveganje\* bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri rezultatih testa Aptima HPV Assay in testa DNA virusa HPV v izhodišču.

|        | Rezultat testa | Test Aptima HPV Assay           |                                 | Test DNA virusa HPV             |                                 |
|--------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|        |                | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) | Absolutno tveganje<br>(95 % IZ) | Relativno tveganje<br>(95 % IZ) |
| ≥ CIN2 | Pozitivno      | 7,90<br>(5,50, 11,27)           | 24,45<br>(13,85, 43,15)         | 6,43<br>(4,50, 9,14)            | 22,71<br>(12,20, 42,30)         |
|        | Negativno      | 0,32<br>(0,21, 0,51)            |                                 | 0,28<br>(0,17, 0,47)            |                                 |
|        | Pogostost (%)  | 0,68                            |                                 | 0,68                            |                                 |
| ≥ CIN3 | Pozitivno      | 5,23<br>(3,34, 8,13)            | 57,11<br>(21,09, 154,62)        | 4,14<br>(2,62, 6,52)            | 51,34<br>(17,74, 148,58)        |
|        | Negativno      | 0,09<br>(0,04, 0,23)            |                                 | 0,08<br>(0,03, 0,22)            |                                 |
|        | Pogostost (%)  | 0,34                            |                                 | 0,35                            |                                 |

\*3-letna kumulativna tveganja, prilagojena za druge možne pristranskosti, so bila podobna tveganjem v tej preglednici. Zaradi pričakovanih razlik tveganj v 1. in 2. letu pri dveh skupinah žensk v študiji spremljanja (tistih s kolposkopijo v izhodišču in tistih brez kolposkopije v izhodišču) je bilo poročano le o 3-letnem kumulativnem tveganju za združene skupine.

Triletna kumulativna pogostost bolezni  $\geq$  CIN2 in bolezni  $\geq$  CIN3 pri ženskah s citološkimi izvidi NILM v izhodišču je znašala 0,68 % oziroma 0,34 %. Relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN2 je znašalo 24,45 (95 % IZ: 13,85, 43,15), kar kaže, da je verjetnost za bolezen  $\geq$  CIN2 pri ženski s pozitivnim testom Aptima HPV Assay na sistemu Panther 24,45-krat večja od tiste pri ženski z negativnim testom Aptima HPV Assay. Relativno tveganje bolezni  $\geq$  CIN3 je znašalo 57,11 (95 % IZ: 21,09, 154,62).

### Klinična učinkovitost testa Aptima HPV Assay s tekočimi citološkimi primerki SurePath

Tekoči citološki primerki SurePath so bili zbrani pri kanadskih ženskah ( $n = 1350$ ), ki so bile na spremljanje napotene zaradi enega ali več nenormalnih testov PAP, okužbe z virusom HPV ali iz kakšnega drugega razloga. Alikvot (0,5 ml) vsakega primerka je bil prenesen v epruveto za prenos primerkov Aptima in nato obdelan z raztopino za prenos Aptima. Ena podvojitev vsakega primerka je bila testirana s testom Aptima HPV Assay. Ločen alikvot (1 ml) vsakega primerka je bil odstranjen za vrednotenje s komercialnim testom PCR za virus HPV. Kot prikazuje Preglednica 19, je bila za test Aptima HPV Assay in test PCR za virus HPV izračunana klinična občutljivost za zaznavanje bolezni, opredeljene kot citološki izvid  $\geq$  CIN3, s pozitivnimi in negativnimi napovednimi vrednostmi.

**Preglednica 19:** Učinkovitost testa Aptima HPV Assay in testa PCR za virus HPV za zaznavanje bolezni  $\geq$  CIN3.

| Učinkovitost            | Test Aptima HPV Assay<br>N = 1326 |               | Test PCR za virus HPV<br>N = 1351 |               |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
|                         | Ocena                             | (95 % IZ)     | Ocena                             | (95 % IZ)     |
| <b>Občutljivost (%)</b> | 89,6<br>(69/77)                   | (80,8 - 94,6) | 94,8<br>(73/77)                   | (87,4 - 98,0) |
| <b>Specifičnost (%)</b> | 57,3<br>(716/1249)                | (54,6 - 60,0) | 52,0<br>(663/1274)                | (49,3 - 54,8) |
| <b>PPV (%)</b>          | 11,5<br>(69/602)                  | (10,3 - 12,4) | 10,7<br>(73/684)                  | (9,8 - 11,4)  |
| <b>NPV (%)</b>          | 98,9<br>(716/724)                 | (98,0 - 99,5) | 99,4<br>(663/667)                 | (98,6 - 99,8) |
| <b>Pogostost (%)</b>    | 5,8 (77/1326)                     |               | 5,7 (77/1351)                     |               |

### Učinkovitost testa Aptima HPV pri primerkih, zbranih s kompletom za zbiranje in transport primerkov brisov materničnega vratu (kompletom CSCT)

Pri 735 preiskovankah so bili zbrani pari tekočih citoloških primerkov ThinPrep in primerkov, zbranih s kompletom Aptima CSCT. En mililiter (1,0 ml) vsakega tekočega citološkega primerka ThinPrep je bil razredčen v 2,9 ml transportnega medija za primerke Aptima, ena podvojitev pa je bila s testom Aptima HPV testirana v sistemu Tigris DTS. Prav tako je bila s testom Aptima HPV testirana tudi ena podvojitev vsakega primerka CSCT. Določeno je bilo odstotno ujemanje pri testu Aptima HPV med tekočim citološkim primerkom ThinPrep in primerkom CSCT, rezultate pa prikazuje Preglednica 20.

Odstotek pozitivnega ujemanja je bil 95,9 % (95-% IZ: 92,6–97,8); Odstotek negativnega ujemanja je bil 95,5 % (95-% IZ: 93,3–97,0); Odstotek splošnega ujemanja je bil 95,6 % (95-% IZ: 93,9–96,9). Ugotovljena je bila močna medsebojna odvisnost tekočih citoloških primerkov in primerkov iz kompleta za transport ( $\kappa = 0,90$ ).

**Preglednica 20:** Skupno ujemanje rezultatov testa Aptima HPV tekočih citoloških primerkov ThinPrep ter primerkov, zbranih s kompletom za zbiranje in prenos primerkov materničnega vratu Aptima, testiranih v sistemu Tigris DTS.

|                                         |               | Tekoči citološki primerek ThinPrep |           | Skupaj |
|-----------------------------------------|---------------|------------------------------------|-----------|--------|
|                                         |               | Pozitivno                          | Negativno |        |
| Primerek, zbran s kompletom CSCT Aptima | Pozitivno     | 234                                | 22        | 256    |
|                                         | Negativno     | 10                                 | 469       | 479    |
|                                         | <b>Skupaj</b> | 244                                | 491       | 735    |

Ujemanje pozitivnih rezultatov = 95,9 % (92,6–97,8)

Ujemanje negativnih rezultatov = 95,5 % (93,3–97,0)

Skupno ujemanje = 95,6 % (93,9–96,9)

Koeficient kapa = 0,90

Klinični primerki, ki so bili pozitivni na visokotvegani virus HPV, in klinični primerki, ki so bili negativni na visokotvegani virus HPV, zbrani pri populacijah s presejanjem (ob rutinskem obisku) in napotitvijo (obisk kolposkopije) s kompletom Aptima CSCT, so bili testirani s testom Aptima HPV Assay na sistemih Panther in Tigris DTS z dvema serijama reagentov. Preglednica 21 prikazuje ujemanje med sistemoma Panther in Tigris DTS za primerke CSCT.

Preglednica 21 kaže, da je bilo pri primerkih CSCT skupno ujemanje pri sistemih Panther in Tigris DTS > 98 %. Od 632 testiranih kliničnih primerkov jih je bilo 69 CIN2+, 38 pa CIN3+. Občutljivost testa Aptima HPV Assay za zaznavanje CIN2+ je znašala 97,1 % (95 % IZ: 90,0–99,2 %) na sistemu Panther in 98,6 % (95 % IZ: 92,2–99,7) na sistemu Tigris DTS. Občutljivost za zaznavanje CIN3+ je znašala 100 % (IZ: 90,8–100 %) na sistemu Panther in sistemu Tigris DTS.

**Preglednica 21:** Ujemanje rezultatov testa Aptima HPV Assay pri primerkih Aptima CSCT, testiranih na sistemu Tigris DTS in sistemu Panther

|                |               | Sistem Tigris DTS |           |        |
|----------------|---------------|-------------------|-----------|--------|
|                |               | Pozitivno         | Negativno | Skupaj |
| Sistem Panther | Pozitivno     | 490               | 3         | 493    |
|                | Negativno     | 9                 | 130       | 139    |
|                | <b>Skupaj</b> | 499               | 133       | 632    |

Skupno ujemanje = 98,1 % (IZ 96,7–98,9)

Ujemanje pozitivnih rezultatov = 98,2 % (IZ 96,6–99,0)

Ujemanje negativnih rezultatov = 97,7 % (IZ 93,6–99,2)

## Klinična učinkovitost testa Aptima HPV pri primerkih, odvzetih z brisom Aptima Multitest

Klinična učinkovitost za vaginalne primerke, odvzete s kompletom za zbiranje primerkov z brisom Aptima Multitest, je bila prikazana v študiji, izvedeni pri ženskah, starih od 24 do 64 let, v Angliji.<sup>45</sup> Med upravičenimi ženskami (ki so izpolnjevale vključitvene kriterije in so imele veljavne rezultate testa HPV, ki jih je zbral zdravnik ali so bili odvzeti samostojno) so bile vključene tiste, ki so bile napotene na kolposkopijo za nadaljnjo preiskavo po pozitivnem ali neustreznem rezultatu testa HPV, odvzetega s strani zdravnika, pri primarnem presejanju ali zgodnjem ponovnem pregledu največ 8 tednov ( $\leq 56$  dni) pred kolposkopijo ( $n = 78$ ), ter tiste, stare od 24 do 64 let, ki so bile naročene ali prepoznane za rutinski presejalni pregled za raka materničnega vratu ( $n = 903$ ).

Od vsakega udeleženca študije so zbrali samostojno odvzet vzorec in vzorec, ki ga je odvzel zdravnik. Vaginalni primerki, odvzeti s kompletom za zbiranje primerkov z brisom Aptima Multitest, so bili predhodno segreti pri 90 °C 75 minut in nato ohlajeni pred obdelavo v sistemu Panther.

Pogojna relativna občutljivost za samostojno odvzete vzorce je bila opredeljena kot delež primerov CIN2+, odkritih s pozitivnim vzorcem, ki ga je odvzel zdravnik, in ki je prav tako vrnil pozitiven rezultat testa HPV na samostojno odvzetem vzorcu, pridobljenem med rutinskim kolposkopskim pregledom.

Za pogojno relativno specifičnost pri ženskah brez CIN2+ je bilo število žensk v primarnem presejalnem okolju z negativnim rezultatom testa samostojno odvzetega vzorca, pridobljenim na rutinskem presejalnem pregledu, primerjano s številom žensk z negativnim testom na parnem vzorcu, ki ga je odvzel zdravnik.

Ocenjena pogojna relativna občutljivost za visokostopenjsko cervikalno intraepitelno neoplazijo (CIN2+) je bila 0,92 (0,86–0,96), za CIN3+ pa 1 (0,92–1,00). Ocena relativne specifičnosti za CIN2+ je bila 0,87 (0,85–0,89).

### **Limit detekcie (LoD) v cervikalnih vzorcih pri klinični medznej vrednosti**

Meja zaznavanja (Limit of Detection, LoD) pri klinični mejni vrednosti je koncentracija RNA virusa HPV, pri kateri je rezultat 95 % odstotkov časa pozitiven (nad klinično mejno vrednostjo). Meja LoD testa Aptima HPV je bila določena s testiranjem plošč za redčenje transkriptov in vitro (IVT) pri vseh 14 visokotveganih genotipih in 4 celičnih linijah, okuženih z virusom HPV: SiHa, HeLa, MS751 in ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Pri ploščah IVT je bil transportni medij za primerke obogaten z IVT v različnih koncentracijah in nato pred testiranjem razredčenih z negativnimi tekočimi citološkimi primerki posameznic ThinPrep. Pri celičnih ploščah, okuženih z virusom HPV, je bila skupina tekočih citoloških primerkov ThinPrep, negativnih na virus HPV, obogatena s celicami, okuženimi z virusom HPV, v različnih koncentracijah in nato pred testiranjem razredčena s transportnim medijem za primerke. Trideset podvojitev vsake ravne kopije je bilo testiranih z vsako od obeh serij reagentov za skupaj 60 podvojitev. Testiranje se je izvajalo 17 dni, od 1 do 12 postopkov na dan, pri vsakem postopku pa je bilo testiranih 5 podvojitev danega genotipa in koncentracije. Z regresijsko analizo Probit rezultatov pozitivnosti pri vsaki plošči razredčitve je bila izračunana 95-odstotna meja zaznavanja.

Rezultati analize Probit, ki jih prikazuje Preglednica 22, kažejo, da je 95-odstotna meja zaznavanja pri vrstah virusa HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 in 68 znašala manj kot 100 kopij/reakcijo, pri vrstah 52, 58 in 66 pa je 95-odstotna meja zaznavanja znašala med 100 in 500 kopij/reakcijo. Pri štirih testiranih celičnih linijah je 95-odstotna meja zaznavanja znašala manj kot 1 celico/reakcijo.

**Preglednica 22:** Meja zaznavanja pri klinični mejni vrednosti v primerkih materničnega vratu, ki jih odvzamejo zdravniki

| Tarča  | Meja zaznavanja*<br>(95 % IZ) |
|--------|-------------------------------|
| 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)              |

\* Kópie na reakciu pre IVT a bunky na reakciu pre bunkové línije

### Meja zaznavnosti (LoD) v vaginalnih primerkih pri klinični mejni vrednosti

Meja LoD testa Aptima HPV je bila določena s testiranjem plošč za redčenje IVT pri vseh 14 visokotveganih genotipih in 4 celičnih linijah, okuženih z virusom HPV (SiHa, HeLa, ME180 in MS751), v matriki združenih samoodvzetih vaginalnih primerkov, negativnih za HPV. Vsak negativni zbir matrike primerkov vaginalnih brisov je bil obogaten s ciljnim koncentracijami pod, na in nad mejo LoD. Dvajset ponovitev vsake koncentracije je bilo testiranih z vsako od dveh serij reagentov z uporabo dveh sistemov Panther/Panther Fusion. Meja LoD pri klinični mejni vrednosti je bil opredeljen kot koncentracija HPV RNA, ki je dala pozitiven rezultat vsaj 95 % časa.

Preglednica 23 navaja mejo LoD, določeno iz serije reagentov, ki daje najbolj konzervativno (najvišjo) LoD z dvostranskim 95-odstotnim intervalom zaupanja. Vrste virusa HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 in 68 so imele 95-odstotno mejo zaznavanja manj kot 100 kopij na reakcijo; vrste virusa HPV 52, 56, 58 in 59 so imele 95-odstotno mejo zaznavanja med 100 in 600 kopijami na reakcijo. 4 celične linije imajo 95-odstotno mejo zaznavanja pri 1 ali manj kot 1 celici/reakciji.

**Preglednica 23:** Meja zaznavanja v samoodvzetih vaginalnih primerkih pri klinični mejni vrednost

| Tarča  | Meja zaznavanja* | 95 % IZ       |
|--------|------------------|---------------|
| 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 % |

\* Kopije na reakcijo za IVT in celice na reakcijo za celične linije

## Točnost testa

Točnost testa Aptima HPV Assay je bila ovrednotena v dveh študijah, pri katerih je bila uporabljena ista plošča z 20 elementi. Študija 1 je bila izvedena v 3 raziskovalnih centrih, 2 zunanjih in 1 notranjem, študija 2 pa interno. Na plošči je bilo 13 elementov, pozitivnih na virus HPV, s koncentracijami, ki so bile enake ali višje od meje zaznavanja testa (pričakovana pozitivnost:  $\geq 95\%$ ), 3 elementi, pozitivni na virus HPV, s koncentracijami, ki so bile nižje od meje zaznavanja testa (pričakovana pozitivnost: od  $> 0\%$  do  $< 25\%$ ), in 4 elementov, ki so bili negativni na virus HPV. Elementi plošče, pozitivni na virus HPV, so bili pripravljeni z obogatitvijo raztopine PreservCyt, razredčene s transportnim medijem za primerke (STM), ali gojenih celic, okuženih z virusom HPV (SiHa, HeLa in MS751; ATCC, Manassas, Virginia), s transkripti RNA in vitro (IVT) v združene negativne tekoče citološke primerke ThinPrep, razredčene s STM. Elementi plošče, negativni na virus HPV, so bili pripravljeni z raztopino PreservCyt ali združenimi negativnimi tekočimi citološkimi primerki ThinPrep, razredčenimi s STM.

V študiji 1 sta 2 upravljavca v vsakem od 3 raziskovalnih testnih centrov (1 instrument na raziskovalni center) v 3 dneh izvedla 2 delovna seznama testa Aptima HPV Assay na dan (1 za vsako serijo reagentov). Na vsakem delovnem seznamu so bile 3 podvojitve vsakega od elementov plošče za ponovljivost. Za vsak element plošče je bilo testiranih sto osem (108) posameznih epruvet z vzorcem (3 raziskovalni centri x 1 instrument x 2 upravljavca x 2 seriji x 3 delovni sezname x 3 podvojitve). V študiji 2 je bilo testiranje opravljeno notranje, v 13 dneh, s skupno 162 testiranimi reakciji za vsak element plošče (1 raziskovalni center x 3 instrumenti x 3 upravljavci x 3 serije x 2 delovna seznama x 3 podvojitve).

Elemente plošče opisujeta Preglednica 24a (elemente plošče s pričakovanimi pozitivnimi rezultati) in Preglednica 24b (elemente plošče s pričakovanimi negativnimi rezultati), skupaj s povzetkom ujemanja s pričakovanimi rezultati in razmerjem S/CO analita na 2,5., 50. in 97,5. percentilu porazdelitve S/CO. Variabilnost razmerja S/CO analita pri elementih plošče s pričakovanimi pozitivnimi rezultati prikazuje Preglednica 25 za študijo 1 in Preglednica 26 za študijo 2.

**Preglednica 24a:** Študiji točnosti testa Aptima HPV Assay 1 in 2: opis plošče, ujemanje pozitivnih rezultatov in porazdelitev vrednosti razmerja S/CO analita v percentilih za elemente plošče s pričakovanimi pozitivnimi rezultati

| Opis plošče<br>(kopije ali celice/<br>reakcijo)     | Študija 1<br>(3 raziskovalni testni centri)      |                                    |       |       | Študija 2<br>(1 raziskovalni testni center)      |                                    |       |       |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|--------------------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|
|                                                     | % ujemanja pozitivnih<br>rezultatov<br>(95-% IZ) | Razmerje S/CO analita<br>Percentil |       |       | % ujemanja pozitivnih<br>rezultatov<br>(95-% IZ) | Razmerje S/CO analita<br>Percentil |       |       |
|                                                     |                                                  | 2,5.                               | 50.   | 97,5. |                                                  | 2,5.                               | 50.   | 97,5. |
| Klinični vzorec 1, visoko<br>pozitiven na virus HPV | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)                     | 21,16                              | 29,64 | 33,63 | 100 (161/161)<br>(97,7, 100)                     | 22,50                              | 26,84 | 30,67 |
| Klinični vzorec 2, visoko<br>pozitiven na virus HPV | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)                     | 25,98                              | 29,77 | 36,03 | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 25,00                              | 28,61 | 33,99 |
| HPV 16 IVT<br>(1830 kopij)                          | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)                     | 10,45                              | 11,18 | 12,40 | 100 (161/161)<br>(97,1, 100)                     | 10,40                              | 11,07 | 11,75 |
| HPV 18 IVT<br>(1550 kopij)                          | 100 (107/107)<br>(96,5, 100)                     | 13,09                              | 14,55 | 18,08 | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 11,26                              | 13,47 | 15,63 |
| Klinični vzorec 1, nizko<br>pozitiven na virus HPV  | 94,4 (101/107)<br>(88,3, 97,4)                   | 0,00                               | 9,93  | 11,03 | 89,5 (145/162)<br>(83,3, 93,3)                   | 0,00                               | 9,53  | 10,95 |
| Klinični vzorec 2, nizko<br>pozitiven na virus HPV  | 88,0 (95/108)<br>(80,5, 92,8)                    | 0,00                               | 7,30  | 16,63 | 92,0 (149/162)<br>(86,8, 95,3)                   | 0,00                               | 7,56  | 19,67 |
| Klinični vzorec 3, nizko<br>pozitiven na virus HPV  | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)                     | 2,80                               | 10,19 | 17,08 | 97,5 (157/161)<br>(93,8, 99,0)                   | 1,14                               | 9,53  | 15,38 |
| Klinični vzorec 4, nizko<br>pozitiven na virus HPV  | 90,7 (98/108)<br>(83,8, 94,9)                    | 0,00                               | 4,48  | 11,16 | 92,6 (150/162)<br>(87,5, 95,7)                   | 0,00                               | 4,66  | 12,00 |
| HPV 16 IVT<br>(183 kopij)                           | 100 (102/102)<br>(96,4, 100)                     | 10,03                              | 11,14 | 11,97 | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 10,24                              | 11,05 | 11,85 |
| HPV 18 IVT<br>(155 kopij)                           | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)                     | 4,87                               | 12,01 | 15,21 | 100 (159/159)<br>(97,6, 100)                     | 7,82                               | 11,59 | 13,84 |
| Celice MS751<br>(0,63 celice)                       | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)                     | 5,90                               | 10,99 | 14,00 | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 5,61                               | 10,14 | 12,26 |
| Celice HeLa<br>(0,35 celice)                        | 100 (108/108)<br>(96,6, 100)                     | 1,43                               | 6,19  | 13,28 | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 3,24                               | 7,88  | 12,58 |
| Celice SiHa<br>(0,90 celice)*                       | 87,9 (94/107)<br>(80,3, 92,8)                    | 0,00                               | 9,80  | 11,04 | 89,5 (145/162)<br>(83,8, 93,3)                   | 0,00                               | 9,19  | 10,94 |

IVT = transkript in vitro.

\*Pričakovani % ujemanja pozitivnih rezultatov ~95 %; ugotovljen nižji, verjetno zaradi variabilnosti pri proizvodnji elementa plošče.

**Preglednica 24b:** Študiji točnosti testa Aptima HPV Assay 1 in 2: opis plošče, ujemanje negativnih rezultatov in porazdelitev vrednosti razmerja S/CO analita v percentilih za elemente plošče s pričakovanimi negativnimi rezultati

| Opis plošče<br>(kopije ali celice/<br>reakcijo) | Študija 1<br>(3 raziskovalni testni centri)      |                                    |      |       | Študija 2<br>(1 raziskovalni testni center)      |                                    |      |       |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|------|-------|--------------------------------------------------|------------------------------------|------|-------|
|                                                 | % ujemanja negativnih<br>rezultatov<br>(95-% IZ) | Razmerje S/CO analita<br>Percentil |      |       | % ujemanja<br>negativnih rezultatov<br>(95-% IZ) | Razmerje S/CO analita<br>Percentil |      |       |
|                                                 |                                                  | 2,5.                               | 50.  | 97,5. |                                                  | 2,5.                               | 50.  | 97,5. |
| Celice MS751<br>(0,005 celice)                  | 87,0 (94/108)<br>(79,4, 92,1)                    | 0,00                               | 0,00 | 4,37  | 93,8 (152/162)<br>(89,0, 96,6)                   | 0,00                               | 0,00 | 2,25  |
| Celice SiHa<br>(0,008 celice)                   | 97,2 (105/108)<br>(92,1, 99,1)                   | 0,00                               | 0,00 | 1,53  | 95,7 (155/162)<br>(91,4, 97,9)                   | 0,00                               | 0,00 | 7,56  |
| Celice HeLa<br>(0,02 celice)                    | 70,4 (76/108)<br>(61,2, 78,2)                    | 0,00                               | 0,00 | 3,95  | 67,3 (109/162)<br>(59,8, 74,0)                   | 0,00                               | 0,12 | 6,35  |
| Klinični vzorec 1,<br>negativen na virus HPV    | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)                   | 0,00                               | 0,00 | 0,33  | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 0,00                               | 0,00 | 0,07  |
| Klinični vzorec 2,<br>negativen na virus HPV    | 97,2 (105/108)<br>(92,1, 99,1)                   | 0,00                               | 0,00 | 1,21  | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 0,00                               | 0,00 | 0,05  |
| Raztopina PreservCyt 1                          | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)                   | 0,00                               | 0,00 | 0,15  | 100 (162/162)<br>(97,7, 100)                     | 0,00                               | 0,00 | 0,06  |
| Raztopina PreservCyt 2                          | 99,1 (107/108)<br>(94,9, 99,8)                   | 0,00                               | 0,00 | 0,22  | 100 (161/161)<br>(97,7, 100)                     | 0,00                               | 0,00 | 0,09  |

**Preglednica 25:** Študija točnosti testa Aptima HPV Assay 1: variabilnost signala za elemente plošče s pričakovanimi pozitivnimi rezultati

| Opis plošče<br>(kopije ali<br>celice/reakcija)         | n    | Srednja<br>vred-nost<br>S/CO | Med<br>instrumenti |        | Med<br>upravljaljenci |        | Med serijami |        | Med<br>delovnimi<br>seznamami |        | Znotraj<br>delovnih<br>seznamov |        | Skupaj |        |
|--------------------------------------------------------|------|------------------------------|--------------------|--------|-----------------------|--------|--------------|--------|-------------------------------|--------|---------------------------------|--------|--------|--------|
|                                                        |      |                              | SD                 | CV (%) | SD                    | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                            | CV (%) | SD                              | CV (%) | SD     | CV (%) |
| Klinični vzorec 1,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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    |
| Klinični vzorec 2,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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    |
| HPV 16 IVT<br>(1830 kopij)                             | 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    |
| HPV 18 IVT<br>(1550 kopij)                             | 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   |
| Klinični vzorec 1,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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   |
| Klinični vzorec 2,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| Klinični vzorec 3,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| Klinični vzorec 4,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| HPV 16 IVT<br>(183 kopij)                              | 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    |
| HPV 18 IVT<br>(155 kopij)                              | 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   |
| Celice MS751<br>(0,63 celice)                          | 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   |
| Celice HeLa<br>(0,35 celice)                           | 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   |
| Celice SiHa<br>(0,90 celice)                           | 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 = koeficient variacije; IVT = transkript in vitro; SD = standardni odklon.

\*Pri dvanajstih vzorcih so bili rezultati testa Aptima HPV Assay neveljavni (1 pri kliničnem vzorcu 1, visoko pozitivnem na virus HPV, 1 pri kliničnem vzorcu 2, visoko pozitivnem na virus HPV, 1 pri IVT HPV 16 (1830 kopij), 1 pri IVT HPV 18 (1550 kopij), 1 pri kliničnem vzorcu 1, nizko pozitivnem na virus HPV, 6 pri IVT HPV 16 (183 kopij) in 1 pri celicah SiHa (0,90 celic)).

**Opomba:** Variabilnost pri določenih dejavnikih je lahko negativno število. Do tega lahko pride, če je variabilnost zaradi teh dejavnikov zelo majhna. V teh primerih sta vrednosti SD in CV prikazani kot nič.

**Preglednica 26:** Študija točnosti testa Aptima HPV Assay 2: variabilnost signala za elemente plošče s pričakovanimi pozitivnimi rezultati

| Opis plošče<br>(kopije ali<br>celice/reakcija)         | n    | Srednja vred-<br>nost S/CO | Med<br>instrumenti |        | Med<br>upravljaljenci |        | Med serijami |        | Med<br>delovnimi<br>seznammi |        | Znotraj<br>delovnih<br>seznamov |        | Skupaj |        |
|--------------------------------------------------------|------|----------------------------|--------------------|--------|-----------------------|--------|--------------|--------|------------------------------|--------|---------------------------------|--------|--------|--------|
|                                                        |      |                            | SD                 | CV (%) | SD                    | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                           | CV (%) | SD                              | CV (%) | SD     | CV (%) |
| Klinični vzorec 1,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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    |
| Klinični vzorec 2,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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    |
| HPV 16 IVT<br>(1830 kopij)                             | 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    |
| HPV 18 IVT<br>(1550 kopij)                             | 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    |
| Klinični vzorec 1,<br>visoko pozitiven na<br>virus HPV | 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   |
| Klinični vzorec 2,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| Klinični vzorec 3,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| Klinični vzorec 4,<br>nizko pozitiven na virus<br>HPV  | 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   |
| HPV 16 IVT<br>(183 kopij)                              | 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    |
| HPV 18 IVT<br>(155 kopij)                              | 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   |
| Celice MS751<br>(0,63 celice)                          | 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   |
| Celice HeLa<br>(0,35 celice)                           | 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   |
| Celice SiHa<br>(0,90 celice)                           | 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 = koeficient variacije; IVT = transkript in vitro; SD = standardni odklon.

\*Pri šestih vzorcih so bili rezultati testa Aptima HPV Assay neveljavni (1 za klinični vzorec 1, visoko pozitiven na virus HPV, 1 za IVT HPV 16 (1830 kopij), 1 za HPV klinični vzorec 3, nizko pozitiven na virus HPV, 3 za IVT HPV 18 (155 kopij)).

**Opomba:** Variabilnost pri določenih dejavnikih je lahko negativno število. Do tega lahko pride, če je variabilnost zaradi teh dejavnikov zelo majhna. V teh primerih sta vrednosti SD in CV prikazani kot nič.

## Navzkrižna reaktivnost

**Opomba:** Testiranje s potencialno navzkrižno reaktivnimi organizmi za test Aptima HPV je bilo izvedeno s sistemom Tigris DTS. Test Aptima HPV je bil prvič uporabljen v sistemu Tigris DTS leta 2008. Indikacije so bile leta 2011 razširjene, da so uporabile test Aptima HPV v sistemu Panther. Sistem Panther je alternativna, manjša platforma za instrumente v primerjavi s sistemom Tigris DTS. Oba sistema sta namenjena za popolno avtomatizacijo amplificiranega testiranja nukleinskih kislin pri diagnostičnih testih. Izbrano testiranje učinkovitosti testa, ki je bilo opravljeno v sistemu Tigris DTS, je bilo uporabljeno, da podpira učinkovitost testa v sistemu Panther.

Analitična specifičnost testa Aptima HPV je bila ovrednotenja z medijem v obliki raztopine PreservCyt, razredčenim v razmerju 1:2,9 v STM in obogatenim z gojenimi bakterijami, kvasom ali glivicami, gojenim virusom ali transkripti *in vitro* nizkotvegane virusa HPV. Organizme in koncentracije testa prikazuje Preglednica 27. Merila študije za oceno učinka prisotnosti mikroorganizma na specifičnost testa so temeljila na pozitivnosti. Navzkrižno reaktivnost so opazili pri nizkotveganih genotipih virusa HPV 26, 67, 70 in 82, ne pa pri katerih koli drugih testiranih organizmih.

**Preglednica 27:** Plošča analitične specifičnosti: organizmi in koncentracija brez navzkrižne reaktivnosti

| Organizem                           | Test<br>Koncentracija<br>brez navzkrižne reaktivnosti | Organizem                                             | Test<br>Koncentracija<br>brez navzkrižne reaktivnosti                        |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bakterije</b>                    |                                                       |                                                       |                                                                              |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Lactobacillus mucosae</i> *                        | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Actinomyces israelii</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Leptotrichia buccalis</i> *                        | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Alcaligenes faecalis</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Listeria monocytogenes</i>                         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Atopobium vaginae</i>            | 5 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml                            | <i>Micrococcus luteus</i>                             | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bacillus cereus</i>              | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Mobiluncus curtisii</i>                            | 2 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Mycobacterium smegmatis</i>                        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bacteroides ureolyticus</i>      | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Mycoplasma fermentans</i>                          | 5 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Mycoplasma genitalium</i>                          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bifidobacterium breve</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Mycoplasma hominis</i>                             | 5 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Bifidobacterium longum</i> *     | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Campylobacter fetus-fetus</i>    | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Neisseria gonorrhoeae in Chlamydia trachomatis</i> | 2,5 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml<br>2,3 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml |
| <i>Campylobacter jejuni</i> *       | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            | <i>Neisseria meningitidis</i>                         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>        | 3,2 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml          | <i>Peptoniphilus lacrimalis</i>                       | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Clostridium difficile</i>        | 6 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml                            | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>                  | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Clostridium perfringens</i>      | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Prevotella bivia</i> *                             | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Corynebacterium genitalium</i>   | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Propionibacterium acnes</i>                        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Corynebacterium xerosis</i>      | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Proteus mirabilis</i>                              | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Eggerthella lenta</i> *          | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            | <i>Proteus vulgaris</i>                               | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Providencia stuartii</i>                           | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Escherichia coli</i>             | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Ruminococcus productus</i>                         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Fingoldia magna</i>              | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Serratia marcescens</i>                            | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>      | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Sneathia amnii</i> *                               | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Staphylococcus aureus</i>                          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Staphylococcus epidermidis</i>                     | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                   | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i>    | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Streptococcus agalactiae</i>                       | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |
| <i>Lactobacillus crispatus</i>      | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Streptococcus pyogenes</i>                         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                                                   |

**Preglednica 27:** Plošča analitične specifičnosti: organizmi in koncentracija brez navzkrižne reaktivnosti (se nadaljuje)

| Organizem                                               | Test<br>Koncentracija<br>brez navzkrižne reaktivnosti | Organizem                      | Test<br>Koncentracija<br>brez navzkrižne reaktivnosti |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Streptococcus sanguinis</i> | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            |
| <i>Lactobacillus gasseri</i> *                          | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            | <i>Ureaplasma parvum</i> *     | 1 x 10 <sup>6</sup> genomskih kopij/ml                |
| <i>Lactobacillus iners</i> *                            | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            | <i>Ureaplasma urealyticum</i>  | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            |
| <i>Lactobacillus jensenii</i>                           | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            |                                |                                                       |
| <b>Kvas/praživali</b>                                   |                                                       |                                |                                                       |
| <i>Candida albicans</i>                                 | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml                            | <i>Pichia fermentans</i> *     | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml                            |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> *                        | 1x10 <sup>6</sup> CFU/ml                              | <i>Trichomonas tenax</i> *     | 1x10 <sup>6</sup> buniek/ml**                         |
| <i>Pentatrichomonas hominis</i> *                       | 1 x 10 <sup>6</sup> celic/ml                          | <i>Trichomonas vaginalis</i>   | 1 x 10 <sup>7</sup> celic/ml                          |
| <b>Virusi</b>                                           |                                                       |                                |                                                       |
| Adenovirus 2                                            | 1 x 10 <sup>7</sup> vp/ml                             | Virus herpes simpleks 1        | 2,5 x 10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml          |
| Adenovirus 40*                                          | 1 x 10 <sup>5</sup> genomskih kopij/ml                | Virus herpes simpleks 2        | 5 x 10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /ml            |
| Citomegalovirus                                         | 5,6 x 10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /ml          | HIV-1                          | 1,0 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| Virus Epstein-Barr                                      | 4,3 x 10 <sup>6</sup> vp/ml                           | SV40                           | 1,2 x 10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /ml          |
| <b>Necielené HPV genotypy</b>                           |                                                       |                                |                                                       |
| HPV 6                                                   | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | HPV 61                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 11                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | <b>HPV 67</b>                  | 1 kopija/ml                                           |
| <b>HPV 26</b>                                           | 2,5 kopij/ml                                          | HPV 69                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 30                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | <b>HPV 70</b>                  | 1 kopija/ml                                           |
| HPV 34                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | HPV 71                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 42                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | HPV 73                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 43                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | HPV 81                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 44                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | <b>HPV 82</b>                  | 1 kopija/ml                                           |
| HPV 53                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        | HPV 85                         | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |
| HPV 54                                                  | 2,5 x 10 <sup>6</sup> kopij/ml                        |                                |                                                       |

vp = virusni delci (viral particles); CFU = enote, ki tvorijo kolonije (colony forming units); TCID<sub>50</sub> = infektivna doza kulture tkiva (tissue culture infective dose) 50

**Opomba:** S krepko pisavo so označene vrste, pri katerih je bila opažena navzkrižna reaktivnost (> 5 % pozitivnost) pri testiranju s koncentracijami, višjimi od tistih, zabeleženih v preglednici.

\*Dodatni organizmi so bili ocenjeni glede navzkrižne reaktivnosti in mikrobne motnje pri samostojno odvzetih vaginalnih primerkih. Panel, sestavljen iz 15 organizmov, je bil testiran v STM v odsotnosti ali v prisotnosti celic SiHa pri 3X LoD. Pri nobenem od organizmov pri navedenih koncentracijah ni bila opažena navzkrižna reaktivnost ali mikrobna motnja.

\*\*Pri *Trichomonas tenax* ni bila opažena navzkrižna reaktivnost. Medtem ko se je 100-odstotna pozitivnost za tarčo HPV (celice SiHa pri 3X LoD) ohranila v prisotnosti *Trichomonas tenax*, je opaženo zmanjšanje vrednosti S/CO, ki so se po ponovnem testiranju pri 1 x 10<sup>6</sup> celic/ml obnovile.

Analitična občutljivost testa Aptima HPV v prisotnosti mikroorganizmov je bila ovrednotena z isto ploščo, kot jo opisuje Preglednica 27 in je bila tudi obogatena z nizko koncentracijo celic SiHa, okuženih z virusom HPV (1 celica na reakcijo). Merila študije za oceno učinka prisotnosti mikroorganizma na občutljivost testa so temeljila na pozitivnosti. Nobeden od testiranih organizmov ni vplival na občutljivost testa Aptima HPV.

**Motnje**

**Opomba:** Testiranje s potencialno motečimi snovmi za test Aptima HPV je bilo izvedeno s sistemom Tigris DTS. Test Aptima HPV je bil prvič uporabljen v sistemu Tigris DTS leta 2008. Indikacije so bile leta 2011 razširjene, da so uporabile test Aptima HPV v sistemu Panther. Sistem Panther je alternativna, manjša platforma za instrumente v primerjavi s sistemom Tigris DTS. Oba sistema sta namenjena za popolno avtomatizacijo amplificiranega testiranja nukleinskih kislin pri diagnostičnih testih. Izbrano testiranje učinkovitosti testa, ki je bilo opravljeno v sistemu Tigris DTS, je bilo uporabljeno, da podpira učinkovitost testa v sistemu Panther.

S posameznimi snovmi, ki jih opisuje Preglednica 28, je bila obogatena raztopina PreservCyt pri 1 % in 10 % v/v ali w/v, ki je bila razredčena s STM in nato testirana s testom Aptima HPV. Vse snovi so bile testiranje v prisotnosti in odsotnosti gojenih celic, okuženih z virusom HPV (SiHa, 3 celice/reakcijo). Motnje so opazili pri dveh od sedmih lubrikantov, ki so vsebovali polikvaternij 15, in pri enem od petih protiglivičnih zdravil, ki so vsebovala tiokonazol. Motenj niso opazili pri nobenih drugih testiranih snoveh.

**Preglednica 28:** Snovi, ki so bile s testom Aptima HPV testirane za možne motnje

| Kategorija izdelka                                              | Blagovna znamka ali vrsta izdelka                                         | Najvišja koncentracija*, ki je bila testirana in ni povzročila motenj pri učinkovitosti testa |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lubrikant</b>                                                | KY Sensual Mist                                                           | 10 % v/v                                                                                      |
|                                                                 | KY Warming Jelly                                                          | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | KY Warming Liquid                                                         | 10 % v/v                                                                                      |
|                                                                 | CVS Brand Personal Lubricant                                              | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Target Brand Warming Massage Lotion and Personal Lubricant                | 10 % v/v                                                                                      |
|                                                                 | Astroglide Personal Lubricant**                                           | 0,3 % m/v<br>(0,075 % m/v, testni vzorec)                                                     |
|                                                                 | Target Brand Lubricating Liquid**                                         | 0,1 % v/v<br>(0,025 % v/v, testni vzorec)                                                     |
| <b>Spermicid</b>                                                | Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula                           | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength                             | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Delfen Vaginal Contraceptive Foam                                         | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Encare Vaginal Contraceptive                                              | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Conceptrol Vaginal Contraceptive                                          | 10 % m/v                                                                                      |
| <b>Protimikrobna zdravila/<br/>zdravila proti srbečici</b>      | Vagisil Maximum Strength                                                  | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Monistat Soothing Care                                                    | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Monistat 3 Combination Pack                                               | 10 % m/v                                                                                      |
|                                                                 | Target Brand Tioconazole 1                                                | 0,3 % m/v<br>(0,075 % m/v, testni vzorec)                                                     |
|                                                                 | Target Brand Miconazole 3                                                 | 10 % m/v                                                                                      |
| <b>Antibiotični gel<sup>†</sup></b>                             | Metronidazolni gel                                                        | 123 µg/ml                                                                                     |
| <b>Protivirusna krema<sup>†</sup></b>                           | Krema Zovirax (aciklovir)                                                 | 66 µg/ml                                                                                      |
|                                                                 | Krema za zdravljenje herpesa Abreva                                       | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Krema za zdravljenje<br/>hemoroidov<sup>†</sup></b>          | Krema za zdravljenje hemoroidov Anusol <sup>††</sup>                      | 1 % m/v                                                                                       |
|                                                                 | Krema za zdravljenje hemoroidov Preparation H                             | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Steroidna krema<sup>†</sup></b>                              | Krema za lajšanje srbečice Cortizone-10 Max Strength                      | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Tekočina za izpiranje<sup>†</sup></b>                        | Antiseptična raztopina za pripravo kože s povidon-jodom Dynarex           | 5 % v/v                                                                                       |
|                                                                 | Vaginalna tekočina za izpiranje Summer's Eve, ekstra čistilni kis in voda | 5 % v/v                                                                                       |
|                                                                 | Tekočina za zmanjšanje neprijetnega vonja Summer's Eve                    | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Ženski gel za intimno nego<sup>†</sup></b>                   | Gel za intimno nego Summer's Eve                                          | 5 % v/v                                                                                       |
|                                                                 | Suhi gel za intimno nego Vagisil                                          | 5 % v/v                                                                                       |
| <b>Gel za odstranjevanje<br/>neprijetnega vonja<sup>†</sup></b> | Gel za odstranjevanje neprijetnega vonja RepHresh                         | 5 % v/v                                                                                       |
| <b>Razkužilo za roke<sup>†</sup></b>                            | Razkužilo za roke Germ-X                                                  | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Milo za roke<sup>†</sup></b>                                 | Antibakterijsko tekoče milo za roke Dial                                  | 5 % m/v                                                                                       |

**Preglednica 28:** Snovi, ki so bile s testom Aptima HPV testirane za možne motnje (*se nadaljuje*)

| Kategorija izdelka                        | Blagovna znamka ali vrsta izdelka                           | Najvišja koncentracija*, ki je bila testirana in ni povzročila motenj pri učinkovitosti testa |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | Gel milo za roke Method                                     | 5 % m/v                                                                                       |
| <b>Losjon<sup>†</sup></b>                 | Losjon za telo NIVEA                                        | 5 % m/v                                                                                       |
|                                           | Hydratačno mleko CeraVe                                     | 5 % hmotn./obj.                                                                               |
| <b>Krema za sončenje<sup>†</sup></b>      | Losjon za sončenje Neutrogena                               | 5 % m/v                                                                                       |
|                                           | Vlažilni losjon za sončenje NIVEA                           | 5 % m/v                                                                                       |
|                                           | Mineralni losjon za sončenje Coppertone Sport <sup>††</sup> | 2,5 % m/v                                                                                     |
| <b>Glacialna očetna kislina</b>           | EMD M/N AX0073-11                                           | 10 % v/v                                                                                      |
| <b>Polna kri</b>                          | Polna kri                                                   | 10 % v/v                                                                                      |
| <b>Sluz<sup>†</sup></b>                   | Svinjski mucin <sup>††</sup>                                | 2,5 % m/v                                                                                     |
| <b>Intravaginalni hormoni<sup>†</sup></b> | Estradiol (estrogen)                                        | 7,5 pg/ml                                                                                     |
|                                           | Progesteron                                                 | 0,18 mg/ml                                                                                    |
| <b>Semenska tekočina<sup>†</sup></b>      | Semenska tekočina                                           | 5 % v/v                                                                                       |
| <b>Levkociti<sup>†</sup></b>              | Levkociti                                                   | 1 x 10 <sup>6</sup> celic/ml                                                                  |

\*Koncentracija v primerku raztopine PreservCyt; koncentracija testnega vzorca je 1/4 koncentracije zaradi prenosa primerka raztopine PreservCyt v prenosno epruveto, ki vsebuje STM.

<sup>††</sup>Lubrikanti za osebno rabo, ki vsebujejo polikvaternij 15.

<sup>†</sup>Dodatne snovi so bile ocenjene glede motenj v samostojno odvzetih vaginalnih primerkih. Panel, sestavljen iz 15 snovi, je bil testiran v STM v odsotnosti ali prisotnosti celic SiHa pri 3X LoD.

<sup>††</sup>Motnje so opazili pri naslednjih snoveh, kadar so bile prisotne v koncentracijah, večjih od navedenih: krema za hemoroide (ki vsebuje cinkov oksid, bizmutov oksid in perujski balzam) pri 1 % m/v, krema za sončenje (ki vsebuje cinkov oksid) pri 2,5 % m/v, sluz pri 2,5 % m/v.

## Literatura

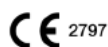
1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. 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, Schlager 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. HPVValidate – testiranje na humani papiloma virus z DNK in mRNK testi na samostojno odvzetih vzorcih pri presejanju materničnega vratu: primerjava testnih značilnosti na treh napravah za samostojni odvzem vzorca. *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

## Kontaktne podatke in zgodovino revizij



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

Za tehnično podporo, specifično za državo, ter e-poštni naslov in telefonsko številko službe za podporo strankam obiščite spletno stran [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Resne zaplete, do katerih je prišlo v povezavi z napravo v Evropski uniji, je treba sporočiti proizvajalcu in pristojnim oblastem države članice, v kateri je nastanjen uporabnik in/ali bolnik.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris in povezani logotipi so blagovne znamke ali registrirane blagovne znamke družbe Hologic, Inc. in/ali njenih hčerinskih družb v Združenih državah Amerike in/ali drugih državah.

SurePath in PrepStain sta blagovni znamki družbe BD.

Vse druge blagovne znamke, ki bi se lahko pojavile v teh navodilih za uporabo, so lastnina svojih zadevnih lastnikov.

Za ta izdelek lahko velja en ali več patentov ZDA, ki so navedeni na [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2016–2026 Hologic, Inc. Vse pravice pridržane.

AW-22202-3301 rev. 003

2026-04

| Zgodovina revizij      | Datum       | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW-22202-3301 Rev. 001 | Marec 2023  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustvarjeni test Aptima™ HPV (sistem Panther™) IFU AW-22202 Rev. 001 osnovan na AW-14517 Rev. 007 za zakonodajno skladnost z IVDR.</li> <li>• Posodobljen je bil razdelek Predvidena uporaba z odstranitvijo reference za uporabo v sistemu Tigris DTS.</li> <li>• Dodan je bil razdelek Povzetek o varnosti in učinkovitosti.</li> <li>• Posodobljene so bile informacije o nevarnosti EU.</li> <li>• Posodobljeni so bili razdelki Opozorila in previdnostni ukrepi, Shranjevanje reagentov in Zahteve za rokovanje, Odvzem in shranjevanje primerkov, Priloženi reagenti in materiali, Potrebni materiali, a na voljo ločeno, Postopek testa v sistemu Panther, Omejitve, Preglednice točnosti testa, Navzkrižna reaktivnost, Interference in Literatura.</li> <li>• Posodobljeni so bili kontaktne podatki, vključno z naslednjim: Predstavnik ES, oznaka CE, podatki in avstralskem predstavniku in tehnična podpora.</li> <li>• Raznovrstne posodobitve stila in formatiranja.</li> </ul> |
| AW-22202-3301 rev. 002 | Avgust 2024 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posodobljena preglednica klinične učinkovitosti vzorcev SurePath</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Zgodovina revizij      | Datum      | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW-22202-3301 Rev. 003 | April 2026 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dodane varnostne informacije, kot so dobre standardne prakse in splošni previdnostni ukrepi</li><li>• Posodobljena tabela varnostnega lista</li><li>• Posodobljena navodila za pripravo reagentov za novi komplet</li><li>• Posodobljen razdelek o omejitvah</li><li>• Dodan razdelek o klinični učinkovitosti testa Aptima HPV pri primerkih, odvzetih z brisom Aptima Multitest</li><li>• Posodobljena tabela motenj snovi in organizmov/koncentracij</li><li>• Odstranjena razdelka o postopkih ThinPrep Processor pred in po citologiji</li><li>• Posodobljene informacije o bibliografiji</li></ul> |