Aptima®-analysen HCV Quant Dx

Bruksanvisning
För diagnostisk *in vitro*-användning
Endast för USA-export

Allmän information **2**
Avsedd användning 2
Sammanfattning och förklaring av testet 2
Metodprinciper 3
Sammanfattning av säkerhet och prestanda 4
Varningar och försiktighetsåtgärder 4
Förvaring och hantering av reagens 7
Insamling och förvaring av provmaterial 9
Prover i Panther System 12
Transport av provmaterial 12
Panther System **13**
Medföljande reagenser och material 13
Nödvändiga material som införskaffas separat 15
Tillvalsmaterial 16
Analysmetod för Panther System 16
Metodanmärkningar 20
Kvalitetskontroll **21**
Analyskalibrering 21
Negativa och positiva kontroller 21
Inre kalibrator/inre kontroll 21
Tolkning av resultat **22**
Begränsningar **23**
Analytiska prestanda **24**
Detekteringsgräns (Limit of Detection, LoD) vid användning av WHO:s andra internationella standard 24
Detekteringsgräns för HCV-genotyper 24
Linjärt intervall 25
Linjäritet för HCV-genotyper 26
Nedre kvantifieringsgräns enligt WHO:s andra internationella standard 27
Bestämning av nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) i HCV-genotyper 28
Spårbarhet till WHO:s standard 30
Precision 31
Potentiellt interfererande substanser 31
Prestanda med HCV-negativa provmaterial 33
Analytisk specificitet 34
Kliniska prover som innehåller andra virus än HCV 35
Matrisekvivalens 35
Provutspädning med Aptima spädningsmedel för provmaterial (1:3) 36
Provutspädning med Aptima spädningsmedel för provmaterial (1:100) 37
Bekräftelse av LLoQ i kliniska provmaterial som spätts ut med spädningsmedel för provmaterial . . . 38
Precision för utspädda prover 39
Korskontamination 39
Serokonverteringspanel 40
Reproducerbarhetsstudie 40
Kliniska prestanda **42**
Metodkorrelation 42
Studie av klinisk nytta 43
Svaret på antiviral behandling 47
Studie av diagnostisk nytta 50
Korsreaktivitet hos forskningspersoner med icke-HCV-relaterad leversjukdom 52
Referenser **54**
Kontaktinformation och revisionshistorik **55**

Allmän information

Avsedd användning

Aptima®-analysen HCV Quant Dx är ett test som använder transkriptionsmedierad amplifieringsteknik i realtid. Denna analys används för både detektering och kvantifiering av hepatit C-virus (HCV) RNA i färskt och djupfryst humant serum samt i plasma från HCV-infekterade individer.

Plasma kan prepareras i EDTA, ACD-lösning och plasmaberedningsrör (Plasma Preparation Tubes, PPT). Serum kan prepareras i serumrör och serumseparationsrör (Serum Separator Tubes, SST). Provmaterial analyseras med hjälp av Panther™-systemet för automatiserad bearbetning, amplifiering, detektering och kvantifiering av provmaterial. Provmaterial som innehåller HCV-genotyperna 1 till 6 valideras för detektering och kvantifiering i analysen.

Aptima-analysen HCV Quant Dx är avsedd att användas som ett hjälpmedel vid diagnos av HCV-infektion. Analysen kan användas för att bekräfta en aktiv HCV-infektion hos patienter med positiva HCV-antikroppsresultat. Detektering av HCV RNA tyder på virusreplikation, vilket visar på en aktiv infektion.

Aptima-analysen HCV Quant Dx är avsedd att användas som ett hjälpmedel i vård av HCV-infekterade patienter som genomgår antiviral läkemedelsbehandling mot HCV. Analysen mäter HCV RNA-nivåer vid baslinjen, under behandling och efter behandlingen i syfte att fastställa kvarstående virologiskt svar (Sustained Virological Response, SVR). Resultaten från Aptima-analysen HCV Quant Dx måste tolkas inom ramen för alla relevanta kliniska och laboratoriebaserade resultat.

Aptima-analysen HCV Quant Dx är inte avsedd att användas som screeningtest för förekomst av HCV i blod eller blodprodukter.

Sammanfattning och förklaring av testet

HCV är en blodburen patogen och ett globalt folkhälsoproblem med upp till 170 miljoner infekterade människor globalt och 350 000 dödsfall varje år på grund av HCV-relaterade tillstånd, inklusive cirros och levercancer.[1,2] Överföring av HCV sker genom exponering för blod, blodprodukter eller aktiviteter som medför risk för perkutan exponering.[3,4] Genetiskt innehåller HCV ett positivt strängat RNA-genom med cirka 9 500 nukleotider som kodar strukturella proteiner (kärnproteiner, E1- och E2-glykoproteiner, p7-jonkanalprotein) och icke-strukturella proteiner (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B), av vilka den senare är en central grupp av virusreplikerande proteiner och mål för direktagerande antiviraler.[4,5] Två icke-translaterade områden (UTR:er) av genomet – 5’ icke-translaterade områden och 3’ icke-translaterade områden – har genomtranslation respektive genomreplikations/-paketeringsroller.[5] 5'-UTR:en är den bäst bevarande genomregionen i de sex största HCV-genotyperna.[6]

Kliniskt finns det en hög prevalens av asymtomatisk HCV-infektion, och kronisk HCV-infektion förekommer hos upp till 75 % av patienterna.[2] Algoritmer för laboratorietestning av HCV kräver diagnos av aktiva HCV-infektioner hos antikroppspositiva individer genom detektering av HCV-RNA i plasma eller serum för att möjliggöra lämplig koppling till vård.[7,8,9]

Kvantifiering av HCV RNA (virusbelastning) har spelat en avgörande roll i arbetet med att definiera och följa upp framgångsrik HCV-behandling. Kvarstående virologiskt svar (SVR) – definierat som icke-detekterat HCV RNA efter framgångsrik behandling – är en avgörande markör för botemedel för HCV.[10, 11]I interferonbaserad behandling har tidigt virologiskt svar (Early Virological Response, EVR) – definierat som en minskning av 2 log eller mer av HCV-virusbelastningen efter 12 veckors behandling – samt snabbt virologiskt svar (Rapid Virological Response, RVR) – definierat som ej detekterbara nivåer av HCV RNA efter 4 veckors

behandling – visat sig vara positiva prediktorer för SVR.[10,12,13]. Dessa viruskinetiska markörer används i responsstyrda metoder med anpassning av behandlingsalternativ för upphörande eller förlängning av behandling i syfte att uppnå SVR.[14] Dessutom har långsiktiga uppföljningsstudier visat på SVR:s varaktighet efter framgångsrik behandling och att virusutrotning förebygger förvärrande av leversjukdomar.[10]

I en tid med direktverkande antivirala läkemedel (DAA) har kvantifiering av HCV RNA (virusbelastning) har spelat en avgörande roll i arbetet med att definiera och följa upp framgångsrik HCV-behandling. Kvarstående virologiskt svar (SVR) definieras som icke detekterbart HCV-RNA (med en analys som har en detektionsgräns på <25 IE/mL) efter behandling.[10,11] Nya riktlinjer från AASLD föreslår att HCV-RNA testas inte bara vid baslinjen, utan även regelbundet under behandlingen (dvs. 4 veckor) och 12 veckor efter avslutad behandling.[10,12,13]

Metodprinciper

Aptima-analysen HCV Quant Dx är en nukleinsyraamplifieringsanalys som använder transkriptionsmedierad amplifieringsanalysteknik (TMA) i realtid i syfte att detektera och beräkna HCV RNA före att underlätta diagnos eller fastställa baslinjevirusbelastning, samt för att mäta patientens svar under och efter behandling. Analysen är inriktad på en bevarad region av HCV-genomet som detekterar och kvantifierar genotyperna 1, 2, 3, 4, 5 och 6. Denna analys uppfyller WHO:s andra internationella standard för hepatit C-virus (NIBSC kod 96/798).[12]

Aptima-analysen HCV Quant Dx består av tre huvudmoment som alla genomförs i ett och samma provrör i Panther-systemet: målsekvensinfångning, målamplifiering genom transkriptionsmedierad amplifiering (TMA) samt detektering av amplifieringsprodukterna (amplikon) genom fluorescensmärkta prober (torches).

Under målsekvensinfångning isoleras viralt RNA från provmaterialen. Provmaterialen behandlas med ett rengöringsmedel som löser upp virushöljet, denaturerar proteiner och frisläpper viralt genomiskt RNA. Capture-oligonukleotider hybridiseras till väl konserverade områden med HCV RNA, om sådana finns, i provmaterialet. Det hybridiserade målet fångas därefter in på magnetiska mikropartiklar som separeras från provmaterialet i ett magnetfält. En serie tvättsteg avlägsnar främmande ämnen från reaktionsröret.

Målamplifiering sker via TMA, en transkriptionsmedierad nukleinsyraamplifieringsmetod som använder två enzymer, Moloneys musleukemivirus (MMLV) omvänt transkriptas och T7 RNA-polymeras. Omvänt transkriptas används för att generera en DNA-kopia (innehållande en promotorsekvens för T7 RNA-polymeras) av målsekvensen. T7 RNA-polymeras producerar flera kopior av RNA-amplikon från DNA-mallen. Aptima-analysen HCV Quant Dx använder TMA-metoden för att amplifiera en del av HCV-genomets 5’ icke-translaterade områden. Det här området amplifieras med hjälp av specifika primrar som är utformade för att amplifiera HCV-genotyperna 1, 2, 3, 4, 5 och 6.

Detekteringen uppnås med hjälp av enkelsträngade nukleinsyra-torches som är närvarande under amplifieringen av målet och som hybridiseras särskilt till amplikonen i realtid. Varje torch har en fluorofor och en quencher. När torchen inte hybridiseras till amplikonen befinner sig quenchern i fluoroforens närhet och dämpar fluorescensen. När torchen binds till amplikonen flyttas släckaren längre bort från fluoroforen och sänder ut en signal på en särskild våglängd när den exciteras av en ljuskälla. När fler torches hybridiseras till amplikon uppstår en starkare fluorescerande signal. Den tid det tar för den fluorescerande signalen att nå ett angivet tröskelvärde är proportionell mot den inledande koncentrationen av HCV. Varje reaktion har en inre kalibrator/inre kontroll (IC) som kontrollerar för variationer i behandling, amplifiering och detektering av provmaterial. Provets koncentration bestäms av programvaran för Panther-systemet med hjälp av HCV- och IC-signalerna för varje reaktion, vilka sedan jämförs med kalibreringsinformationen.

Sammanfattning av säkerhet och prestanda

SSP (Sammanfattning av säkerhet och prestanda) finns i den europeiska databasen för medicintekniska produkter (Eudamed), där den är kopplad till produktidentifierare (grundläggande UDI-DI). För att hitta SSP för Aptima-analysen HCV Quant Dx, se Grundläggande unik produktidentifierare (BUDI): 54200455DIAGAPTHCVAJ.

Varningar och försiktighetsåtgärder

A. För *in vitro*-diagnostisk användning.

B. För professionellt bruk.

C. Minska risken för ogiltiga resultat genom att noggrant läsa bipacksedeln och Användarhandledning för *Panther-*/*Panther Fusion™-systemet* för information om rutiner innan du utför assayen i Panther-systemet.

D. Ytterligare specifika varningar, försiktighetsåtgärder och rutiner för att kontrollera kontamination finns i *Användarhandledning för Panther-/Panther Fusion-systemet*.

Laboratorierelaterad information

E. FÖRSIKTIGT: Kontrollerna för den här analysen innehåller mänsklig plasma. Plasman har befunnits vara icke-reaktiv för hepatit B-ytantigen (HBsAg), antikroppar mot HCV, antikroppar mot HIV-1 och HIV-2 samt HIV-antigen när den analyserades med US Food and Drug Administrations licensierade testmetoder. Plasman var dessutom icke-reaktiv för HCV RNA och HIV-1 RNA när den analyserades med licensierade nukleinsyratest med användning av poolade prover. Alla ämnen som har varit i kontakt med eller har sitt ursprung i blod från människa ska betraktas som potentiellt smittförande och bör hanteras med allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder.[14,15,16]

F. Endast personal med adekvat utbildning i användningen av Aptima-analysen HCV Quant Dx och hantering av potentiellt smittförande ämnen bör utföra det här momentet. I händelse av spill ska ytan omedelbart desinficeras enligt lämpliga lokala rutiner.

G. Använd endast medföljande eller föreskriven laboratorieutrustning för engångsbruk.

H. Iaktta sedvanliga säkerhetsrutiner för arbete i laboratorium. Pipettera inte med hjälp av munnen. Ät, drick och rök inte inom anvisade arbetsytor. Använd puderfria engångshandskar, skyddsglasögon och laboratorierockar vid hantering av provmaterial och reagenskit. Tvätta händerna noga efter hantering av provmaterial och reagenskit.

I. Arbetsytor, pipetter och annan utrustning måste regelbundet desinficeras med 2,5 % till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning.

J. Kassera alla material som har varit i kontakt med provmaterial och reagenser i enlighet med tillämpliga lokala föreskrifter eller myndighetsföreskrifter.[14,15,16,17] Rengör och desinficera alla arbetsytor noggrant.

K. Kontrollerna innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Överför inte reagens med hjälp av metallrör. Om lösningar som innehåller natriumazidföreningar kasseras i avloppssystemet ska de spädas ut och spolas ned tillsammans med rikliga mängder rinnande vatten. Dessa försiktighetsåtgärder rekommenderas i syfte att undvika ansamling av avlagringar i metallrör där explosiva förhållanden kan uppstå.

L. God standardpraxis för molekylärbiologiska laboratorier inbegriper miljöövervakning. För kontroll av laboratoriemiljön rekommenderas följande förfarande:

1. Hämta en provpinne med bomullstopp och koppla den till ett Aptima SAT.

2. Märk varje SAT-enhet på lämpligt sätt.
3. Fyll varje SAT-enhet med 1 mL Aptima spädningsmedel för provmaterial.
4. Samla in prov på ytan genom att fukta provpinnen lätt med nukleasfritt avjoniserat vatten.
5. Ta prov från ytan av intresse med en vertikal rörelse uppifrån och ned. Vrid provpinnen ungefär ett halvt varv medan du tar provet.
6. Placera omedelbart provpinnen i röret och virvla den försiktigt i spädningsmedlet för att extrahera potentiellt uppsamlat material. Tryck provpinnen mot transportrörets ena sida för att extrahera så mycket vätska som möjligt. Kassera provpinnen och sätt ett lock på provröret.
7. Upprepa proceduren med övriga pinnprover.
8. Testa provet med en molekylär analys.

Provmaterialrelaterad information

M. Provmaterialen kan vara smittförande. Vidta allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder[14,15,16] när du genomför den här analysen. Korrekta hanterings- och kasseringsmetoder bör fastställas i enlighet med tillämpliga regler.[17] Endast personal med adekvat utbildning i användningen av Aptima-analysen HCV Quant Dx och hantering av potentiellt smittförande ämnen bör utföra den här proceduren.

N. Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden vid transport av provmaterial för att säkerställa provmaterialets kvalitet. Provmaterialets hållbarhet har inte utvärderats under andra fraktförhållanden än de som rekommenderas.

O. Undvik korskontamination vid provhantering. Var särskilt noga med att undvika kontamination genom spridning av aerosoler när locken lossas eller tas av. Provmaterial kan innehålla mycket höga nivåer av organismer. Se till att olika provmaterialbehållare inte kommer i kontakt med varandra och kassera använda material utan att flytta dem över öppna behållare. Byt handskar om de kommer i kontakt med provmaterial.

Analysrelaterad information

P. Använd inte reagenssatsen, kalibratorn eller kontrollerna efter utgångsdatum.

Q. Analysreagens från satser med olika huvudbatchnummer får inte bytas, blandas eller kombineras. Analysvätskor kan komma från olika batchnummer. Kontroller och kalibratorer kan komma från olika batchnummer.

R. Undvik att reagenser kontamineras med mikrober och nukleas.

S. Analysreagenser ska förvaras med lock på och i specificerade temperaturer. Analysens prestanda kan påverkas om du använder analysreagenser som har förvarats på ett olämpligt sätt. Se *Förvaring och hantering av reagens* och *Analysmetod för Panther System* för ytterligare information.

T. Blanda inte analysreagenser eller vätskor såvida du inte har fått särskilda instruktioner att göra det. Fyll inte behållare med ytterligare reagens och vätskor. Panther-systemet kontrollerar reagensnivåerna.

U. Vissa reagens i denna sats är märkta med risk- och säkerhetssymboler.

Obs! *Farokommunikation återspeglar klassificeringar i EU-säkerhetsdatablad (SDS). För information om farokommunikation specifik för ditt område, se områdets specifika SDS i Safety Data Sheet Library (bibliotek med säkerhetsdatablad) på www.hologicsds.com. Mer information om symbolerna finns i symbolförklaringen på www.hologic.com/package-inserts.*

Faroangivelse för EU	
—	**Amplifieringsreagens** *MAGNESIUMKLORID 60–65 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.
—	**Promoterreagens** *MAGNESIUMKLORID 60–65 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.
—	**Enzymreagens** *Triton X-100 1–5%* *HEPES 1–5 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.
	**HCV VL Kit Controls** *NATRIUMAZID < 1 %* — **FARA** H300 – Dödligt vid förtäring. H410 – Mycket giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. P264 – Tvätta ansiktet, händerna och exponerad hud grundligt efter användning. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P301 + P310 – VID FÖRTÄRING: Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. P321 – Särskild behandling (se kompletterande instruktioner om första hjälpen på etiketten). P330 – Skölj munnen. P391 – Samla upp spill.
—	**HCV VL Kit Calibrators** *HEPES 15–20 %* *Laurylsulfat, litiumsalt 5–10 %* *Litiumhydroxidmonohydrat 1–5 %* *Bärnstenssyra 1–5 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.

—	**Enzymrekonstitueringslösning** *Glycerol 20–25 %* *Triton X-100 5–10%* *HEPES 1–5 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.
—	**Target Capture Reagent** *HEPES 15–20 %* *Laurylsulfat, litiumsalt 5–10 %* *Litiumhydroxidmonohydrat 1–5 %* *Bärnstenssyra 1–5 %* — H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P273 – Undvik utsläpp till miljön. P501 – Innehållet/behållaren lämnas till godkänd avfallsanläggning.

Förvaring och hantering av reagens

A. Följande tabell visar förvaringsförhållanden och stabilitet för reagens, kontroller och kalibrator.

Reagens	Förvaring, oöppnat	Öppnad kit (rekonstituerad)	
		Förvaring	Stabilitet
qHCV amplifieringsreagens	2 °C till 8°C		
qHCV amplifieringsrekonstitutionslösning	2 °C till 8°C	2 °C till 8 °C	30 dagar[a]
qHCV enzymreagens	2 °C till 8 °C		
qHCV enzymrekonstitutionslösning	2 °C till 8 °C	2 °C till 8 °C	30 dagar[a]
qHCV promotorreagens	2 °C till 8 °C		
qHCV promotorrekonstitutionslösning	2 °C till 8 °C	2 °C till 8 °C	30 dagar[a]
qHCV målinfångningsreagens	2 °C till 8 °C	2 °C till 8 °C	30 dagar[a]
qHCV NC CONTROL – (negativ kontroll)	-15 °C till -35 °C	15 °C till 30 °C	Ampull för engångsbruk. Använd inom 24 timmar
qHCV LPC CONTROL + (låg positiv kontroll)	-15 °C till -35 °C	15 °C till 30 °C	Ampull för engångsbruk. Använd inom 24 timmar
qHCV HPC CONTROL + (hög positiv kontroll)	-15 °C till -35 °C	15 °C till 30 °C	Ampull för engångsbruk. Använd inom 24 timmar
qHCV PCAL (positiv kalibrator)	-15 °C till -35 °C	15 °C till 30 °C	Ampull för engångsbruk. Använd inom 24 timmar

[a] Reagens som avlägsnas från Panther System ska omedelbart återbördas till lämpliga förvaringstemperaturer.

B. Kassera eventuella oanvända rekonstituerade reagens och Target Capture-reagens (TCR) efter 30 dagar eller efter huvudlotens utgångsdatum, beroende på vilket som inträffar först.

C. Reagens som förvaras i Panther-systemet har 72 timmars hållbarhet i instrumentet. Reagens kan laddas i Panther-systemet upp till 8 gånger. Panther-systemet loggar varje tillfälle då reagensen laddas.

D. När kalibratorn har tinats upp måste lösningen vara klar, dvs. den får inte vara grumlig eller ha utfällningar.



E. Promotorreagens och rekonstituerat promotorreagens är fotosensitiva. Skydda dessa reagens från ljus under förvaring och beredning för användning.

Insamling och förvaring av provmaterial

Obs! *Hantera alla provmaterial som om de innehåller potentiellt smittförande ämnen. Vidta allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder.*

Obs! *Undvik korskontamination under hantering av prover. Använt material ska exempelvis kasseras utan att passera över öppna rör.*

Obs! *Endast sekundära rör av plast rekommenderas för förvaring.*

Helblodsprovmaterial som har samlats in i följande glas- eller plaströr kan användas:

- Provrör innehållande etylendiamintetraacetat (EDTA), ACD-antikoagulanter eller
- Plasmaberedningsrör (PPT-enheter)
- Serumrör
- Serumseparationsrör (SST-enheter)

För serum ska koagel hinna bildas före fortsatt bearbetning.

A. Insamling av provmaterial

Helblod kan förvaras i 2 till 30 °C och måste centrifugeras inom 6 timmar efter insamlingen av provmaterial. Separera plasma eller serum från de pelleterade röda blodkropparna i enlighet med tillverkarens anvisningar för det provrör som används. Plasma eller serum kan testas i Panther-systemet i ett primärt rör eller överföras till ett sekundärt rör, som Aptima provalikvotrör. För att erhålla en reaktionsvolym på 500 µL är den lägsta volymen plasma eller serum för primära provtagningsrör 1200 µL, och för sekundära rör är den lägsta volymen 700 µL. Följande tabell identifierar dödvolymkrav för varje primär och sekundär rörtyp.

Rör (storlek och typ)	Dödvolym på Panther
Aptima Sample Aliquot Tube (provalikvotrör (SAT))	0,2 mL
12x75 mm	0,5 mL
13 x 100 mm	0,5 mL
13x100 mm med gel	0,3 mL
16 x 100 mm med gel	0,7 mL

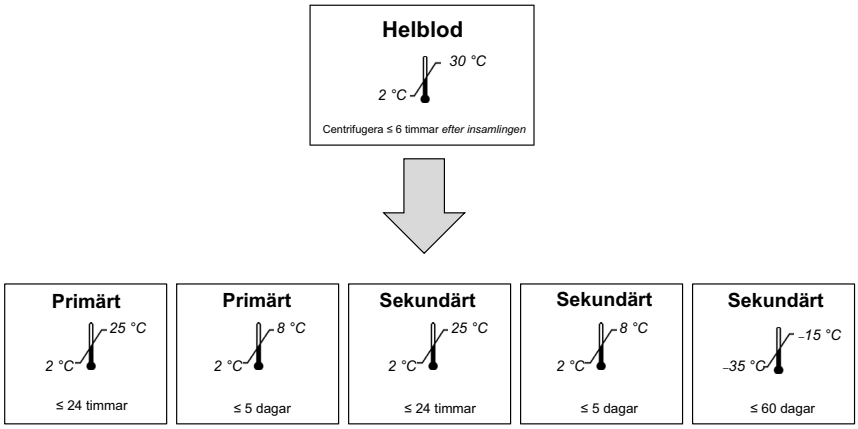
Plasma och serum som inte analyseras omedelbart kan förvaras i enlighet med nedanstående anvisningar. Plasma och serum som överförs till ett sekundärt rör kan frysas ned i -20 °C. Överskrid inte tre nedfrysnings–upptiningscykler. Frys inte provmaterial i EDTA, ACD eller primära provtagningsrör för serum.

B. Förvaringsförhållanden för provmaterial

1. EDTA- och ACD-plasmaprovmaterial

   Helblod kan förvaras i 2 till 30 °C och måste centrifugeras inom 6 timmar efter insamlingen av provmaterial. Plasma kan sedan förvaras under något av följande förhållanden:

   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 25 °C i upp till 24 timmar,
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 8 °C i upp till 5 dagar, eller
   - I det sekundära röret vid -20 °C i upp till 60 dagar.

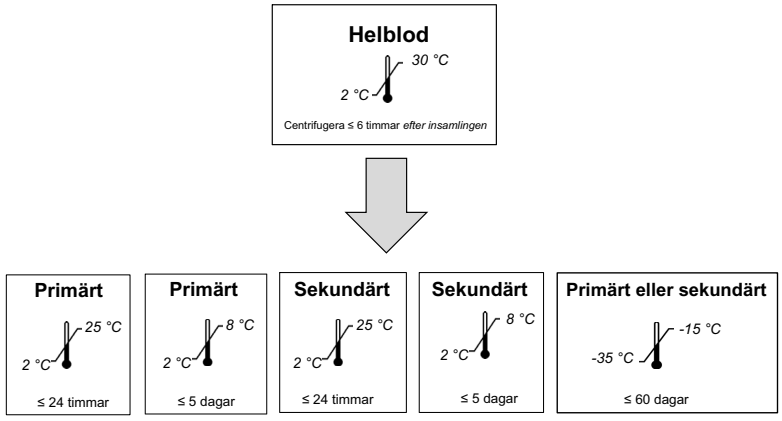


Figur 1. Förvaringsförhållanden för EDTA-/ACD-rör

2. PPT-provmaterial

   Helblod kan förvaras i 2 till 30 °C och måste centrifugeras inom 6 timmar efter insamlingen av provmaterial. Plasma kan sedan förvaras under något av följande förhållanden:

   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 25 °C i upp till 24 timmar,
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 8 °C i upp till 5 dagar, eller
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör i -20 °C upp till 60 dagar.

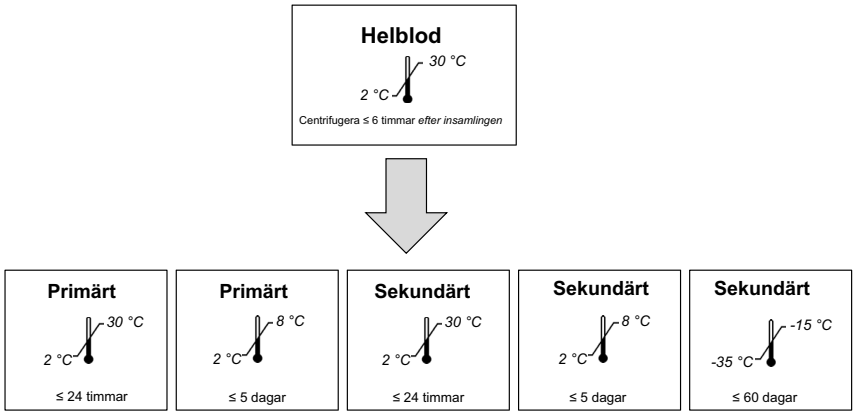


Figur 2. Förvaringsförhållanden för PPT-enheter

3. Provmaterial i serumrör

   Helblod kan förvaras i 2 till 30 °C och måste centrifugeras inom 6 timmar efter insamlingen av provmaterial. Serum kan förvaras under något av följande förhållanden:

   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 30 °C i upp till 24 timmar,
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 8 °C i upp till 5 dagar, eller
   - I det sekundära röret vid -20 °C i upp till 60 dagar.

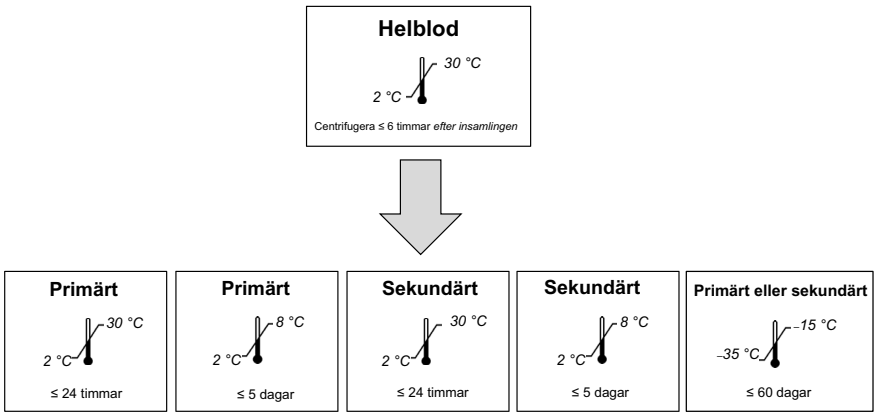


Figur 3. Förvaringsförhållanden för serumrör

4. SST-provmaterial

   Helblod kan förvaras i 2 till 30 °C och måste centrifugeras inom 6 timmar efter insamlingen av provmaterial. Serum kan förvaras under något av följande förhållanden:

   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 30 °C i upp till 24 timmar,
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör vid 2 °C till 8 °C i upp till 5 dagar, eller
   - I det primära provtagningsröret eller ett sekundärt rör i -20 °C upp till 60 dagar.



Figur 4. Förvaringsförhållanden för SST-enheter

C. Långtidsnedfrysning

Plasma- eller serumprover kan förvaras i -65 °C till -70 °C i upp till 60 dagar i SAT.

D. Utspädning av plasma- och serumprovmaterial

Plasma- och serumprovmaterial kan spädas i provalikvotröret eller ett sekundärt rör för analys i Panther-systemet. Se *Analysmetod för Panther System*, steg E.5 nedan för mer information.

⚠ *En diagnostisk tolkning bör inte göras från ett ”Ej detekterat”-resultat för serum- eller plasmaprovmaterial som har spätts ut. Samla in ett nytt, outspätt provmaterial och testa på nytt.*

Obs! *Om ett provmaterial späds ut måste det analyseras omedelbart efter spädningen. Frys inte ett utspätt provmaterial.*

Prover i Panther System

Prover kan lämnas kvar i Panther-systemet utan lock i upp till 8 timmar. Prover kan tas ut från Panther-systemet och analyseras så länge den totala tiden i instrumentet inte överstiger 8 timmar före pipettering av provet i Panther-systemet.

Transport av provmaterial

Se till att följa de provförvaringsförhållanden som beskrivs i *Insamling och förvaring av provmaterial*.

Obs! *Provmaterial måste fraktas i enlighet med tillämpliga nationella, internationella och regionala transportbestämmelser.*

Panther System

Reagenser för Aptima-analysen HCV Quant Dx anges nedan för Panther-systemet. Symboler för identifiering av reagens anges även bredvid respektive reagensnamn.

Medföljande reagenser och material

Aptima HCV Quant Dx-analyssats, 100 tester, artikelnummer PRD-03506
(1 analysbox, 1 kalibratorsats och 1 kontrollsats)
Ytterligare kalibratorer och kontroller kan beställas separat. Se respektive artikelnummer nedan.

Box med Aptima-analysen HCV Quant Dx
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
A	**qHCV amplifieringsreagens** *Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning.*	1 ampull
E	**qHCV enzymreagens** *Omvänt transkriptas och RNA-polymeras som torkats i HEPES-buffrad lösning.*	1 ampull
PRO	**qHCV promotorreagens** *Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning.*	1 ampull
AR	**qHCV amplifieringsrekonstitutionslösning** *Vattenlösning innehållande glycerol och konserveringsmedel.*	1 x 7,2 mL
ER	**qHCV enzymrekonstitutionslösning** *HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.*	1 x 5,8 mL
PROR	**qHCV promotorrekonstitutionslösning** *Vattenlösning innehållande glycerol och konserveringsmedel.*	1 x 4,5 mL
TCR	**qHCV målinfångningsreagens** *Nukleinsyror i buffrad saltlösning innehållande icke smittförande nukleinsyror i fast fas samt en intern kalibrator.*	1 x 72,0 mL
	Rekonstitutionskragar	3
	Streckkodsblad för huvudbatch	1 blad

Aptima HCV Quant Dx kalibratorsats (Art. nr. PRD-03507)
(förvaras i -15 °C till -35 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
PCAL	**qHCV positiv kalibrator** *Transkript i buffrad lösning.*	5 x 2,5 mL
	Streckkodsetikett för kalibrator	—

Aptima HCV Quant Dx kontrollsats (Art. nr. PRD-03508)
(förvaras i -15 °C till -35 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
NC	**qHCV negativ kontroll** *HCV-negativ defibrinerad plasma från människa innehållande gentamicin och 0,2% natriumazid som konserveringsmedel.*	5 x 0,8 mL
LPC	**qHCV låg positiv kontroll** *Ej smittförande HCV Armored RNA i defibrinerad mänsklig plasma innehållande gentamicin och 0,2 % natriumazid som konserveringsmedel.*	5 x 0,8 mL
HPC	**qHCV hög positiv kontroll** *Ej smittförande HCV Armored RNA i defibrinerad mänsklig plasma innehållande gentamicin och 0,2 % natriumazid som konserveringsmedel.*	5 x 0,8 mL
	Streckkodsetikett för kontroll	—

Nödvändiga material som införskaffas separat

Obs! *Material som finns tillgängliga hos Hologic anges med respektive artikelnummer om inget annat anges.*

Material	Art. Nr.
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, kontinuerlig vätska och avfall (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HCV Quant Dx-kontrollsats	PRD-03508
Aptima® HCV Quant Dx-kalibratorsats	PRD-03507
Panther körsats för realtidsanalyser (endast för realtidsanalyser)	PRD-03455 (5 000 tester)
Aptima® analysvätskesats (kallas även universalvätskesats) *Innehåller Aptima® tvättlösning, Aptima® buffert för deaktiveringsvätska och Aptima® oljereagens*	303014 (1 000 tester)
Multirörsenheter (MTU-enheter)	104772-02
Panther™ avfallspåse, sats	902731
Panther™ Lock till avfallsbehållare	504405
Eller Panther™ System körsats *(vid körning av TMA-analyser som inte utförs i realtid, parallellt med TMA-analyser i realtid) innehåller MTU-enheter, avfallspåsar, lock till avfallsbehållare samt analysvätskor*	303096 (5000 tester)
Spetsar, 1000 µL, filtrerade, vätskeavkännande, ledande och för engångsbruk *Alla produkter är inte tillgängliga i alla regioner. Kontakta din representant för regionspecifik information.*	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Blekmedel, 5 % till 8,25 % (0,7 M till 1,16 M) natriumhypokloritlösning	—
Puderfria engångshandskar	—
Ogenomträngliga utbyteslock	103036A
Utbyteslock till reagens *Rekonstitutionsflaskor för amplifierings-, enzym- och promotorreagens* *TCR-flaska*	 CL0041 (100 lock) CL0040 (100 lock)
Skyddspapper för laboratoriebänk med plastad baksida	—
Luddfria dukar	—
Pipett	—
Spetsar	—
Alternativ för primära provtagningsrör: *13 mm x 100 mm* *13 mm x 75 mm* *16 mm x 100 mm*	 — — —
Centrifug	—
Vortexblandare	—

Tillvalsmaterial

Material	Art. Nr.
Alternativ för sekundära rör:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima-provalikvotrör (SAT) (100-pack)	FAB-18184
Lock till transportrör (100-pack) *Lock till SAT-rör*	504415
Aptima® spädningsmedel för provmaterial	PRD-03003
Aptima® spädningsmedelskit för provmaterial *innehåller spädningsmedel för provmaterial, 100 SAT och 100 lock*	PRD-03478
Överföringspipetter	—
Kommersiellt tillgängliga paneler	—
Provpinnar med bomullstopp	—
Provrörsvagga	PRD-03488

Analysmetod för Panther System

Obs! *Se Användarhandledning för Panther/Panther Fusion System för ytterligare information om förfaranden.*

A. Förbereda arbetsytan

1. Rengör arbetsytor där reagens ska beredas. Torka av arbetsytorna med 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst en minut på arbetsytorna och skölj sedan med avjoniserat vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck bänkytan med rena och absorberande skyddspapper för laboratoriebänk med plastad baksida.
2. Rengör en separat bänkyta för beredning av prover. Följ proceduren som beskrivs ovan (steg A.1).
3. Rengör eventuella pipetter. Använd rengöringsproceduren som beskrivs ovan (steg A.1).

B. Bereda kalibrator och kontroller

Låt kalibratorn och kontrollerna nå 15 till 30 °C före bearbetning enligt följande:

1. Ta ut kalibratorn och kontrollerna från förvaringen (-15 till -35 °C) och placera dem i en temperatur på 15 till 30 °C. Vänd försiktigt på varje rör under upptiningsproceduren så att innehållet blandas ordentligt. Kontrollera att provrörsinnehållet är helt upptinat före användning.

   Alternativ. Kalibrator- och kontrollrören kan placeras på en provrörsvagga så att innehållet blandas ordentligt. Kontrollera att provrörsinnehållet är helt upptinat före användning.

   Obs! *Undvik överdriven skumbildning när du vänder på kalibratorn och kontrollerna. Skummet försämrar nivåavkänningsfunktionen i Panthersystemet.*
2. När rörinnehållet har tinat upp torkar du rörets utsida med en ren och torr engångsduk.
3. Öppna inte rören i det här stadiet eftersom det kan leda till kontamination av innehållet.

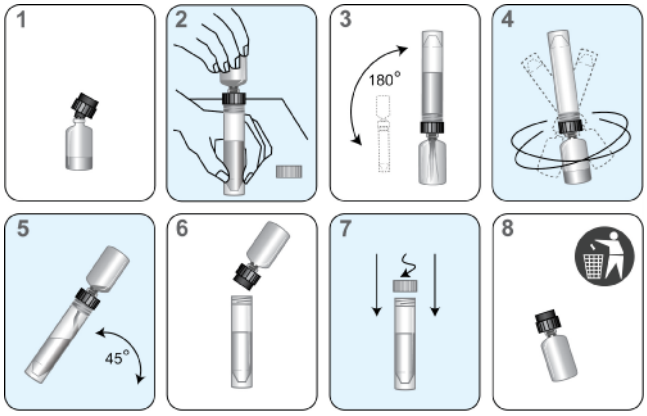
C. Rekonstituera reagens/bereda en ny sats

Obs! *Innan du börjar arbeta med Panther-systemet ska reagensen rekonstitueras.*

1. Så här bereder du målinfångningsreagens (TCR):
   a. Ta ut TCR från förvaringen (2 till 8 °C). Kontrollera att batchnumret på TCR-flaskan motsvarar batchnumret på huvudsatsens streckkodsblad.
   b. Skaka omedelbart TCR-flaskan kraftigt 10 gånger. Låt TCR-flaskan stå i 15 till 30 °C så att den värms upp i minst 45 minuter. Snurra och vänd på TCR-flaskan minst var 10:e minut.

      Alternativ. TCR-flaskan kan prepareras på en provrörsvagga enligt följande: Ta ut TCR från förvaringen (2 till 8 °C) och skaka det omedelbart 10 gånger kraftigt. Placera TCR-flaskan på en provrörsvagga och låt reagenset värmas upp i minst 45 minuter vid 15 °C till 30 °C.
   c. Kontrollera att alla utfällningar har lösts upp och att magnetpartiklarna har suspenderats före användning.
2. Så här rekonstituerar du amplifierings-, enzym- och promotorreagens:
   a. Ta ut frystorkade reagens och motsvarande rekonstitutionslösningar från förvaring (2 °C till 8 °C). Para ihop varje rekonstitutionslösning med respektive frystorkat reagens.
   b. Se till att rekonstitutionslösningen och det frystorkade reagenset har matchande etikettfärger. Kontrollera batchnumret på huvudbatchens streckkodsblad så att korrekta reagens paras ihop.
      i. Öppna den frystorkade reagensampullen genom att ta bort metalltätningen och gummistoppet.
      ii. För bestämt in den skårade änden av rekonstitutionskragen (svart) på ampullen (Figur 5, steg 1).
      iii. Öppna motsvarande flaska med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
      iv. Placera flaskan med rekonstitutionslösning på en stabil yta (till exempel bänken). Vänd sedan ampullen med frystorkat reagens över rekonstitutionslösningsflaskan och anslut kragen ordentligt till rekonstitutionslösningsflaskan (Figur 5, steg 2).
      v. Invertera försiktigt de hopmonterade flaskorna (ampull ansluten till flaskan med lösning) igen så att lösningen rinner in i glasampullen (Figur 5, steg 3).
      vi. Plocka upp de hopmonterade flaskorna och snurra dem i minst 10 sekunder (Figur 5, steg 4).
      vii. Vänta i minst 30 minuter tills det frystorkade reagenset har lösts upp i lösningen.
      viii. När det frystorkade reagenset har lösts upp i lösningen virvlar du de hopmonterade flaskorna i minst 10 sekunder och vaggar sedan lösningen i glasampullen fram och tillbaka så att den blandas ordentligt.
   c. Luta långsamt de hopmonterade flaskorna på nytt så att all lösning rinner tillbaka in i flaskan med rekonstitutionslösning (Figur 5, steg 5).
   d. Avlägsna försiktigt rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 5, steg 6).
   e. Sätt tillbaka locket på flaskan. Notera operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (Figur 5, steg 7).
   f. Kassera rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 5, steg 8).

Varning: *Undvik överdriven skumbildning när du rekonstituerar reagens. Skummet försämrar nivåavkänningsfunktionen i Panthersystemet.*



Figur 5. Rekonstitutionsbehandling av reagens

D. Reagensberedning av tidigare beredda reagens

1. Ta ut tidigare beredda reagens från förvaringen (2 till 8 °C).
2. Tidigare beredda amplifierings-, enzym- och promotorreagens samt målinfångningsreagens måste nå 15 till 30 °C innan analysen påbörjas.
3. För tidigare berett TCR utför du steg C.1 ovan före laddning i systemet.
4. Virvla och vänd på amplifierings-, enzym- och promotorreagensen så att de blandas ordentligt innan de laddas i systemet. Undvik överdriven skumbildning när du vänder på reagens.

   Alternativ: Tidigare beredda reagens kan prepareras på en provrörsvagga enligt följande instruktioner: Ta ut reagensen från förvaringen (2 °C till 8 °C). Placera reagensen på en provrörsvagga och låt den värmas upp i minst 30 minuter vid 15 °C till 30 °C.

5. Toppfyll inte reagensflaskor. Panther System känner av och avvisar flaskor med mer reagens än beräknat.

E. Hantering av provmaterial

1. Se till att behandlade provmaterial i primära rör eller outspädda provmaterial i sekundära rör har förvarats korrekt enligt *Insamling och förvaring av provmaterial*.
2. Frysta provmaterial måste tinas upp ordentligt. Vortexblanda de tinade provmaterialen i 3 till 5 sekunder så att de blandas ordentligt.
3. Låt provmaterialen nå 15 till 30 °C före bearbetning. Se *Prover i Panther System* för ytterligare information om hantering av prover i instrumentet.
4. Se till att varje primärt provtagningsrör innehåller upp till 1200 µL provmaterial eller att varje provalikvotrör innehåller minst 700 µL provmaterial. Se tabellen i *Insamling av provmaterial* för att identifiera dödvolymkrav för varje primär och sekundär rörtyp. Om det är nödvändigt med provutspädning, se steg E.5 nedan för ytterligare information.
5. Späd ut plasma- eller serumprov 1:3 i ett SAT eller 1:100 i ett sekundärt rör.

   Ett provmaterial kan spädas ut i ett sekundärt rör för analys i Panther-systemet.

⚠ *En diagnostisk tolkning bör inte göras från ett ”Ej detekterat”-resultat för serum- eller plasmaprovmaterial som har spätts ut. Samla in ett nytt, outspätt provmaterial och testa på nytt.*

Obs! *Om ett provmaterial späds ut måste det analyseras omedelbart efter spädningen.*

a. Späda ut provmaterial med låg volym

Volymen av provmaterial kan ökas till den erforderliga minimivolymen (700µL) med hjälp av Aptima spädningsmedel för provmaterial. Provmaterial bestående av minst 240µL kan spädas ut med två delar spädningsmedel för provmaterial (1:3) enligt följande:

i. Placera 240 µL provmaterial i SAT.

ii. Tillsätt 480 µL Aptima spädningsmedel för provmaterial.

iii. Sätt lock på röret.

iv. Vänd försiktigt 5 gånger för att blanda.

Provmaterial som späds ut med förhållandet 1:3 kan analyseras i Panther System med alternativet 1:3 (se *användarhandledningen för Panther Fusion System* för mer information). Programvaran rapporterar automatiskt det rena resultatet genom att tillämpa utspädningsfaktorn. Dessa provmaterial flaggas som utspädda provmaterial.

b. Utspädning av provmaterial med högre titrer

Om resultatet för ett prov befinner sig ovanför den övre kvantifieringsgränsen (ULoQ) kan det spädas ut med 99 delar Aptima Specimen Diluent (1:100) enligt följande:

i. Placera 30 µL provmaterial i provalikvotröret eller i ett sekundärt rör.

ii. Tillsätt 2970 µL Aptima provspädningsmedel.

iii. Sätt lock på röret.

iv. Vänd försiktigt 5 gånger för att blanda.

Provmaterial som späds ut med förhållandet 1:100 kan Panther System med alternativet 1:100 (se *användarhandledningen för Panther Fusion System* för mer information). Programvaran rapporterar automatiskt det rena resultatet genom att tillämpa utspädningsfaktorn. Dessa provmaterial flaggas som utspädda provmaterial.

Obs! *För utspädda provmaterial med rena koncentrationer högre än ULoQ kommer resultaten att rapporteras med hjälp av vetenskaplig notering.*

6. Alla prover ska centrifugeras i 1 000 till 3 000 *g* i 10 minuter innan de laddas i ett provställ. Avlägsna inte locken. Bubblor i provrören försämrar nivåavkänningsfunktionen i Panther-systemet.

   Se *Beredning av system*, steg F.2 nedan för information om laddning av ställ och borttagning av lock.

F. Beredning av system

1. Konfigurera systemet enligt anvisningarna i *Användarhandledning för Panther/Panther Fusion System* och *Metodanmärkningar.* Se till att använda reagensställ och TCR-adaptrar av lämplig storlek.
2. Ladda proverna i provstället. Utför följande steg för varje provrör (prov, och, om nödvändigt, kalibrator och kontroller):
   a. Lossa på ett av provrörslocken, men ta inte bort det ännu.

      Obs! *Var särskilt noga med att undvika kontamination genom spridning av aerosoler. Lossa försiktigt locken på proverna.*

   b. Ladda provröret i provstället.

   c. Upprepa steg 2.a och 2.b för varje återstående prov.

d. När proverna har laddats i provstället tar du bort och kasserar varje provrörslock i ett provställ. Håll inte lock ovanför andra provställ eller provrör eftersom det kan leda till kontamination.

e. Använd om så krävs en ny överföringspipett för engångsbruk för att avlägsna eventuella bubblor eller skum.

f. När det sista locket har tagits bort laddar du provstället i ett provfack.

Obs! *Om du kör andra analyser och provtyper samtidigt måste du säkra provhållaren innan provstället laddas i ett provfack.*

g. Upprepa steg 2.a till 2.f med nästa provställ.

Metodanmärkningar

A. Kalibrator och kontroller

1. Rören för qHCV positiv kalibrator, qHCV låg positiv kontroll, qHCV hög positiv kontroll och qHCV negativ kontroll kan laddas i alla positioner i provstället och i alla provfackbanor i Panther-systemet. Provpipettering inleds när ett av följande två villkor är uppfyllt:
   a. Systemet bearbetar kalibratorn och kontrollerna.
   b. Systemet registrerar giltiga resultat för kalibratorn och kontrollerna.
2. När kalibrator- och kontrollrören har pipetterats och behandlar för Aptima HCV Quant Dx-analyseagenssats kan provmaterialen testas med motsvarande rekonstituerad sats i upp till 24 timmar, **såvida inte:**
   a. kalibrator- eller kontrollresultaten är ogiltiga,
   b. Den tillhörande analysreagenssatsen avlägsnas från systemet.
   c. Tillhörande analysreagenssats har passerat stabilitetsgränsen.
3. Kalibratorn och varje kontrollrör kan användas en gång. Om du försöker använda röret mer än en gång kan behandlingsfel uppstå.

B. Handskpuder

Precis som i alla reagenssystem kan stora mängder puder på vissa handskar orsaka kontamination i öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

Kvalitetskontroll

Körningar eller provresultat kan ogiltigförklaras av en operatör om tekniska, operativa eller instrumentrelaterade problem observeras och dokumenteras i samband med analysen. I det här fallet måste provmaterialen analyseras igen.

Analyskalibrering

För att få fram giltiga resultat måste en analyskalibrering utföras. En enskild positiv kalibrator körs i tre replikat varje gång en reagenslot laddas i Panther-systemet. En utförd kalibrering gäller i upp till 24 timmar. Programvaran i Panther-systemet meddelar operatören när en kalibrering krävs. Operatören skannar en kalibreringskoefficient som finns på huvudsatsens streckkodsblad som medföljer alla reagenssatser.

Under behandlingen verifierar Panther-systemets programvara automatiskt acceptanskriterier för kalibratorn. Om färre än två kalibratorreplikat är giltiga ogiltigförklaras körningen automatiskt av programvaran. Prover i ogiltigförklarade körningar måste analyseras på nytt med hjälp av nyberedda kalibratorer och kontroller.

Negativa och positiva kontroller

För att kunna erhålla giltiga resultat måste en uppsättning analyskontroller testas. Ett replikat av den negativa kontrollen, den låga positiva kontrollen och den höga positiva kontrollen måste testas varje gång en reagenssats laddas i Panther-systemet. En utförd kontroll gäller i upp till 24 timmar. Programvaran i Panther-systemet meddelar operatören när kontroller krävs.

Under bearbetningen verifierar programvaran i Panther-systemet automatiskt acceptanskriterier för kontrollerna. För att generera giltiga resultat måste den negativa kontrollen ge resultatet ”Ej detekterat” och de positiva kontrollerna måste ge resultat inom på förhand definierade parametrar (nominellt mål för LPC: 2,36 $\log_{10}$ IE/mL, nominellt mål för HPC: 5,36 $\log_{10}$ IE/mL). Om någon av kontrollerna ger ett ogiltigt resultat kommer programvaran automatiskt att ogiltigförklara körningen. Prover i ogiltigförklarade körningar måste analyseras på nytt med hjälp av nyberedda kalibratorer och kontroller.

Inre kalibrator/inre kontroll

Varje prov innehåller en inre kalibrator/inre kontroll (IC). Under behandlingen verifierar Panther-systemets programvara automatiskt acceptanskriterier för IC. Om ett IC-resultat är ogiltigt blir även provresultatet ogiltigförklarat. Alla prover med ogiltiga IC-resultat måste analyseras på nytt för att ett giltigt resultat ska kunna erhållas.

Panther-systemprogramvaran är konstruerad för exakt verifiering av processer då procedurerna utförs i enlighet med anvisningarna i den här bipacksedeln och *Användarhandledningen för Panther/Panther Fusion System.*

Tolkning av resultat

Panther-systemet fastställer automatiskt koncentrationen av HCV RNA för provmaterial och kontroller genom att jämföra resultaten med en kalibreringskurva. HCV RNA-koncentrationer rapporteras i IE/mL och log_{10} IE/mL. Tolkningen av resultaten ges i Tabell 1. Om spädningen på 1:3 eller 1:100 används för utspädda provmaterial beräknar Panther-systemet automatiskt HCV-RNA-koncentrationen för det rena provmaterialet genom att multiplicera den utspädda koncentrationen med spädningsfaktorn och utspädda provmaterial flaggas som utspädda.

Obs! *Med utspädda provmaterial kan resultat listade som ”Ej detekterat” eller ”< 10 detekterat” komma att genereras vid utspädning av ett provmaterial med en koncentration över men i närheten av LoD eller LLoQ (detekteringsgräns eller nedre kvantifieringsgräns). Du rekommenderas ta och analysera ytterligare ett rent provmaterial om ett kvantitativt resultat inte erhålls.*

Panther-systemet ger inte ett kvalitativt resultat (till exempel ”Reaktivt” eller ”Ej reaktivt”) för diagnostiska ändamål. Operatören måste därför tolka den rapporterade HCV-RNA-koncentrationen till ett kvalitativt resultat (Tabell 1). Provmaterial vars resultat listas som ”Ej detekterat” är icke-reaktiva för HCV RNA. Provmaterial vars resultat listas som ”< 10 detekterat” och inom det linjära intervallet samt >100 000 000 (den övre kvantifieringsgränsen) indikerar att HCV RNA har detekterats och att provmaterialen är reaktiva för HCV RNA..

Tabell 1: Tolkning av resultat

Rapporterat resultat för Aptima-analysen HCV Quant Dx		Tolkning av HCV RNA-koncentration	Användarens diagnostiskt-kvalitativa tolkning[a]
IE/mL	Log_{10}-värde[b]		
Ej detekterat	Ej detekterat	HCV RNA ej detekterat.	Icke-reaktivt för HCV RNA
<10 detekterat	< 1,00	HCV RNA har detekterats, men på en nivå under den nedre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantitation, LLoQ)	Reaktivt för HCV RNA
10 till 100 000 000	1,00 till 8,00	HCV RNA-koncentrationen är inom det linjära intervallet på 10 till 100 000 000 IE/mL.	Reaktivt för HCV RNA
> 100 000 000	> 8,00	HCV RNA-koncentrationen ligger över ULoQ	Reaktivt för HCV RNA
Ogiltigt[c]	Ogiltigt[c]	Det uppstod ett fel när resultatet genererades. Provmaterialet bör analyseras på nytt	Ogiltig

[a] En diagnostisk tolkning kan göras från outspädda serum- eller plasmaprovmaterial.
[b] Värdet trunkeras till två decimaler.
[c] Ogiltiga resultat visas med blå text.

Acceptanskriterierna för var och en av Aptima HCV Quant-analyskontrollerna beskrivs i Tabell 2.

OBS! *Återställningsintervallet som anges nedan förskjuts baserat på det tilldelade värdet för varje specifik batch. Se den tilldelade koncentrationen som anges på bipacksedeln för kontrollens streckkodsblad som medföljer varje kontrollbox.*

Tabell 2: Acceptanskriterier för återställningsintervall för Aptima HCV Quant Dx Assay Controls

Komponent	Återställningsintervall för giltiga körningar
Negativ kontroll	Ej tillämpligt
Låg positivkontroll	+/- 0,5 log_{10} IU/mL
Hög positivkontroll	+/- 0,5 log_{10} IU/mL

Begränsningar

A. Den här analysen får endast utföras av personal med utbildning i proceduren. Om anvisningarna i bipacksedeln inte följs finns det risk för felaktiga resultat.

B. Pålitliga resultat förutsätter att provmaterial samlas in, transporteras, förvaras och behandlas på ett korrekt sätt.

C. Mutationer, även om de är ovanliga, inom de väl konserverade områdena av det virala genomet som täcks av primrarna eller prober i Aptima-analysen HCV Quant, kan leda till att viruset inte detekteras.

Analytiska prestanda

Detekteringsgräns (Limit of Detection, LoD) vid användning av WHO:s andra internationella standard

Detekteringsgränsen (LoD) för analysen definieras som den HCV RNA-koncentration som detekteras vid en sannolikhet på 95 % eller högre, i enlighet med CLSI EP17-A2.[18]

LoD fastställdes genom testning av paneler enligt WHO:s andra internationella standard för hepatit C-virus-RNA (NIBSC 96/798 genotyp 1) utspätt i HCV-negativ mänsklig EDTA-plasma och serum. Minst 36 replikat av varje utspädning testades med var och en av tre reagensbatcher för minst 108 replikat per utspädning. En probit-analys utfördes i syfte att generera förväntade detekteringsgränser. LoD-värdena utgör resultaten från reagensbatchen med den översta förväntade detekteringsgränsen. 95 % LoD för Aptima-analysen HCV Quant Dx med användning av WHO:s andra internationella standard är 4,3 IE/mL för plasma och 3,9 IE/mL för serum.

Detekteringsgräns för HCV-genotyper

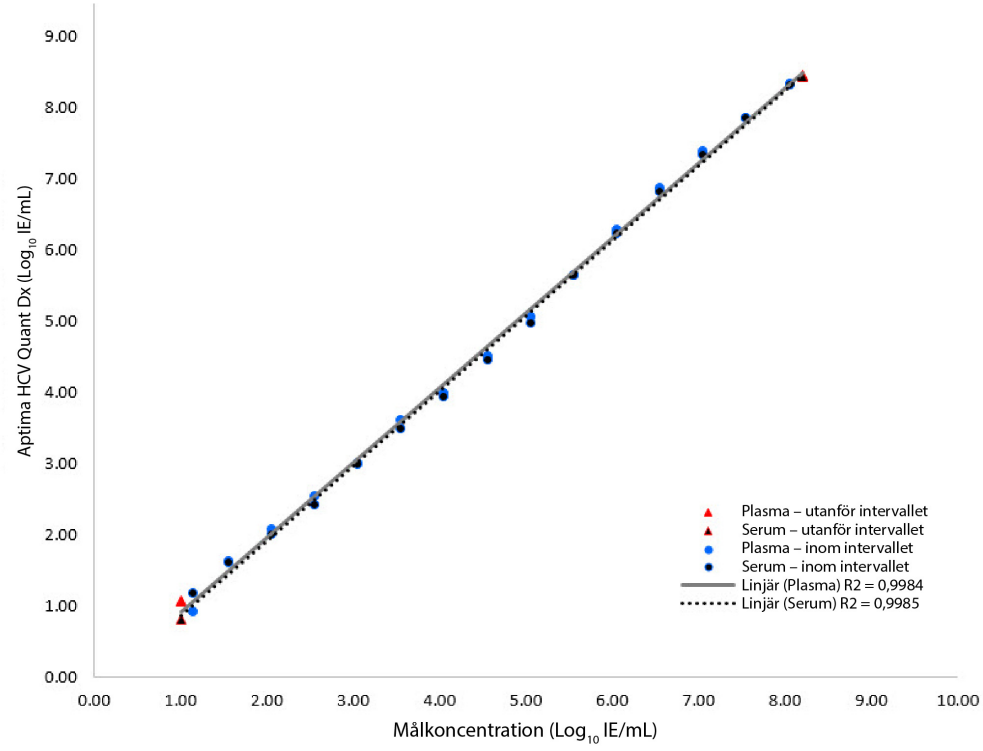
Detekteringsgränsen fastställdes genom analys av spädningar av HCV-positiva kliniska provmaterial för genotyperna 1, 2, 3, 4, 5 och 6 i HCV-negativ mänsklig plasma och serum. Koncentrationerna fastställdes med hjälp av en godkänd analys. Minst 20 replikat av varje panelmedlem testades med tre reagensbatcher var för sig, för minst 60 replikat per panelmedlem. En probit-analys utfördes i syfte att generera de förväntade detekteringsgränserna på 95 %. LoD-värdena som visas i Tabell 3 utgör resultaten från reagensloten med den översta förväntade detekteringsgränsen.

Tabell 3: Detekteringsgräns för HCV-genotyper med användning av kliniska provmaterial

Genotyp	Förväntad detekteringsgräns	Koncentration (IE/mL)	
		Plasma	Serum
1	95 %	4,0	5,2
2	95 %	2,8	4,0
3	95 %	4,3	3,4
4	95 %	4,8	2,3
5	95 %	2,1	3,3
6	95 %	4,1	3,9

Linjärt intervall

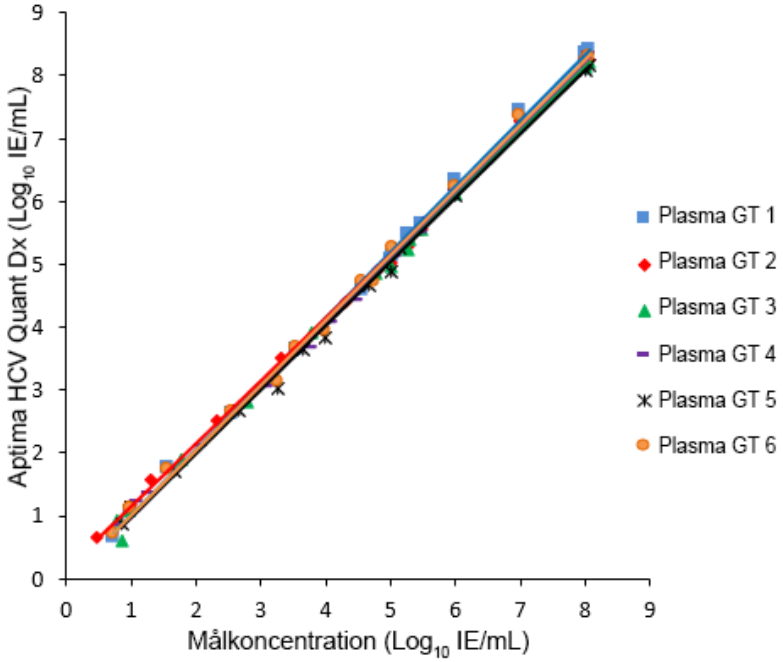
Det linjära intervallet fastställdes genom testning av paneler av HCV 1a Armored RNA (aRNA) utspätt i HCV-negativ mänsklig plasma och serum enligt CLSI EP06-A.[19] Panelerna varierade i koncentration från 1,0 log_{10} IE/mL till 8,2 log_{10} IE/mL. Aptima-analysen HCV Quant Dx uppvisade linjäritet över hela det testade intervallet, med en övre kvantifieringsgräns (ULoQ) på 8,0 log_{10} IE/mL, vilket visas i Figur 6.



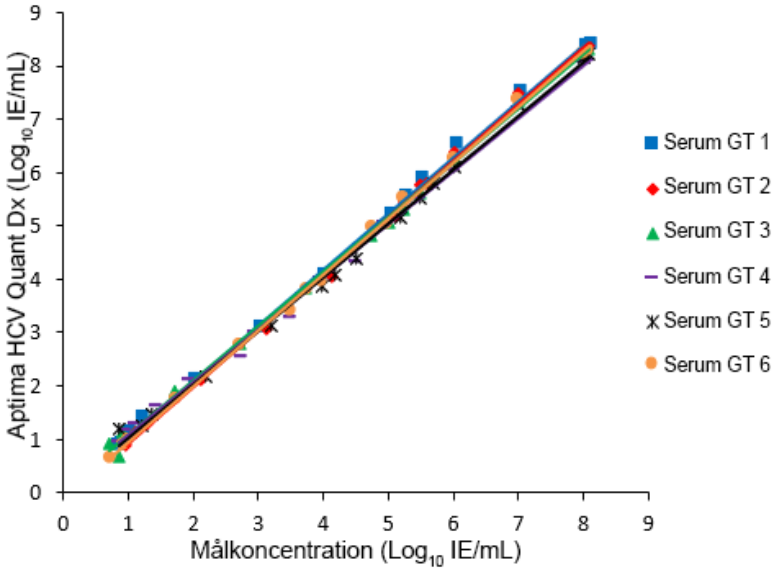
Figur 6. Linjäritet i plasma och serum

Linjäritet för HCV-genotyper

Linjäriteten och det linjära intervallet för HCV-genotyperna 1 (1a för plasma och 1b för serum) till 6 fastställdes genom testning av utspädda individuella kliniska positiva, en för varje HCV-genotyp för analysens lägre intervall i kombination med aRNA (HCV 1a) för analysens högre intervall (över 100 000 IE/mL). Spädningar i både negativ mänsklig plasma och serum har testats för alla genotyper. Linjäritet påvisades för alla sex genotyper över hela det testade intervallet Figur 7 för plasma och Figur 8 för serum.



Figur 7. Linjärt intervall och linjäritet (plasma)



Figur 8. Linjärt intervall och linjäritet (serum)

Nedre kvantifieringsgräns enligt WHO:s andra internationella standard

LLoQ definieras som den lägsta koncentration vid vilken HCV RNA är tillförlitligt kvantifierat inom en felmarginal – enligt CLSI EP17-A2.[18] Totalfel uppskattades med två metoder: Analytisk felmarginal (Total Analytical Error, TAE) = |bias| + 2SD, och felmarginal (Total Error, TE) = SQRT(2) x 2SD. För att garantera mätningarnas exakthet och precision bestämdes felmarginalen för Aptima-analysen HCV Quant Dx till 1 $\log_{10}$ IE/mL (det vill säga att vid LLoQ är skillnaden mellan två mätningar av mer än 1 $\log_{10}$ IE/mL statistiskt signifikant).

Den nedre kvantifieringsgränsen fastställdes genom analys av paneler utifrån WHO:s andra internationella standard för hepatit C-virus RNA (NIBSC 96/798 genotyp 1) som har spätts ut i HCV-negativ mänsklig plasma och serum. Trettiosex (36) replikat av varje utspädning testades med tre reagensloter var för minst 108 replikat per utspädning. Resultaten från reagensloten med den högsta koncentration som är lika med eller större än LoD och uppfyller TE- och TAE-kraven enligt Tabell 4, för plasma, och Tabell 5 för serum. Den nedre kvantifieringsgränsen för WHO:s andra internationella standard är 7 IE/mL (0,82 $\log_{10}$ IE/mL) för plasma och 9 IE/mL (0,93 $\log_{10}$ IE/mL) för serum, enligt sammanfattningen i Tabell 6. LLoQ fastställdes i genotyper (se *Bestämning av nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) i HCV-genotyper*). Dessa genotypdata bestämmer den övergripande LLoQ för analysen till 10 IE/mL.

Tabell 4: Nedre kvantifieringsgräns vid användning av WHO:s andra internationella standard för HCV utspätt i plasma

Reagensbatch	Aptima HCV Quant Dx (IE/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IE/mL)	SD ($\log_{10}$ IE/mL)	Bias ($\log_{10}$ IE/mL)	Beräknat TE ($\log_{10}$ IE/mL)	Beräknat TAE ($\log_{10}$ IE/mL)
1	3	0,53	0,30	0,05	0,85	0,65
	5	0,73	0,31	-0,04	0,88	0,67
	12	1,08	0,23	0,18	0,65	0,64
2	2	0,37	0,32	-0,11	0,92	0,75
	7	0,82	0,27	0,04	0,78	0,59
	9	0,96	0,26	0,06	0,74	0,58
3	3	0,46	0,25	-0,01	0,71	0,52
	6	0,76	0,34	-0,02	0,95	0,69
	8	0,89	0,26	-0,01	0,73	0,53

SD = standardavvikelser

Tabell 5: Nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) vid användning av WHO:s andra internationella standard för HCV utspätt i serum

Reagensbatch	Aptima HCV Quant Dx (IE/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IE/mL)	SD ($\log_{10}$ IE/mL)	Bias ($\log_{10}$ IE/mL)	Beräknat TE ($\log_{10}$ IE/mL)	Beräknat TAE ($\log_{10}$ IE/mL)
1	4	0,65	0,33	0,17	0,94	0,84
	8	0,93	0,32	0,15	0,90	0,79
	12	1,08	0,28	0,18	0,80	0,74
2	3	0,52	0,36	0,04	1,02	0,76
	8	0,89	0,32	0,11	0,90	0,75
	10	1,01	0,21	0,11	0,60	0,53
3	3	0,47	0,39	-0,01	1,11	0,79
	5	0,71	0,30	-0,06	0,86	0,67
	9	0,95	0,29	0,05	0,83	0,63

SD = standardavvikelser

Tabell 6: Sammanfattning av nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) vid användning av WHO:s andra internationella standard för HCV

Reagensbatch	LLoQ för plasma		LLoQ för serum	
	IE/mL	log_{10} IE/mL	IE/mL	log_{10} IE/mL
1	5	0,73	8	0,93
2	7	0,82	8	0,89
3	6	0,76	5	0,71

Bestämning av nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) i HCV-genotyper

Den nedre kvantifieringsgränsen fastställdes genom analys av spädningar av HCV-positiva kliniska provmaterial för genotyperna 1, 2, 3, 4, 5 och 6 i HCV-negativ mänsklig plasma och serum. Tilldelning av koncentration för kliniska provmaterial fastställdes med hjälp av en jämförelseanalys. Trettiosex (36) replikat av varje panelmedlem testades med tre reagensbatcher var för sig, för minst 108 replikat per panelmedlem. Resultaten från reagensloten med den högsta koncentration som är lika med eller större än LoD och uppfyller TE och TAE, beräknat enligt CLSI EP 17-A2,[18] kraven visas i Tabell 7 för plasma och Tabell 8 för serum. Endast ett resultat som är större än och mindre än LLoQ per genotyp rapporteras i Tabell 7 och Tabell 8 nedan, då dessa resultat är mest reflekterande av den förväntade LLoQ. Den nedre kvantifieringsgränsen för genotyp 1 till 6 i plasma och serum sammanfattas i Tabell 9. Genotyp 6 hade den högsta LLoQ för serum vid 10 IE/mL. Övergripande LLoQ för analysen bestämdes till 10 IE/mL.

Tabell 7: Bestämning av LLoQ i genotyper i plasma

Genotyp	Aptima HCV Quant Dx[a] (IE/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} IE/mL)	SD (log_{10} IE/mL)	Bias (log_{10} IE/mL)	Beräknat TE (log_{10} IE/mL)	Beräknat TAE (log_{10} IE/mL)
1	4	0,65	0,38	0,17	1,08	0,94
	8	0,88	0,35	0,11	1,00	0,82
	10	0,99	0,24	0,09	0,68	0,56
2	4	0,63	0,40	0,16	1,13	0,95
	6	0,76	0,29	0,15	0,81	0,73
	13	1,12	0,30	0,34	0,86	0,94
3	3	0,52	0,30	-0,26	0,85	0,86
	6	0,80	0,21	-0,20	0,59	0,62
	8	0,89	0,26	-0,19	0,74	0,71
4	4	0,61	0,39	-0,29	1,11	1,07
	7	0,82	0,31	-0,18	0,87	0,80
	10	1,01	0,29	-0,07	0,83	0,65
5	4	0,57	0,37	0,10	1,06	0,85
	7	0,87	0,31	0,09	0,89	0,72
	14	1,15	0,16	0,15	0,44	0,46
6	5	0,66	0,36	0,36	1,02	1,08
	6	0,79	0,28	0,31	0,80	0,87
	14	1,14	0,26	0,36	0,74	0,89

SD = standardavvikelser

[a]Ytterligare nivåer kördes men dessa data visas inte i tabellen.

Tabell 8: Bestämning av LLoQ i genotyper i serum

Genotyp	Aptima HCV Quant Dx[a] (IE/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} IE/mL)	SD (log_{10} IE/mL)	Bias (log_{10} IE/mL)	Beräknat TE (log_{10} IE/mL)	Beräknat TAE (log_{10} IE/mL)
1	6	0,75	0,36	-0,03	1,02	0,75
	8	0,88	0,32	-0,02	0,89	0,65
	11	1,04	0,29	0,04	0,81	0,61
2	3	0,48	0,35	0,00	0,99	0,70
	6	0,80	0,31	0,02	0,86	0,63
	11	1,04	0,25	0,04	0,72	0,54
3	3	0,45	0,25	-0,33	0,72	0,84
	5	0,67	0,22	-0,33	0,63	0,78
	8	0,92	0,19	-0,16	0,54	0,54
4	2	0,19	0,27	0,19	0,77	0,73
	4	0,65	0,32	0,35	0,91	0,99
	4	0,65	0,34	0,17	0,96	0,85
5	3	0,48	0,37	0,02	1,04	0,76
	5	0,72	0,29	-0,04	0,81	0,61
	11	1,04	0,27	0,10	0,77	0,65
6	4	0,58	0,37	0,11	1,04	0,84
	10	0,99	0,22	0,21	0,61	0,64
	18	1,25	0,22	0,25	0,63	0,70

SD = standardavvikelser

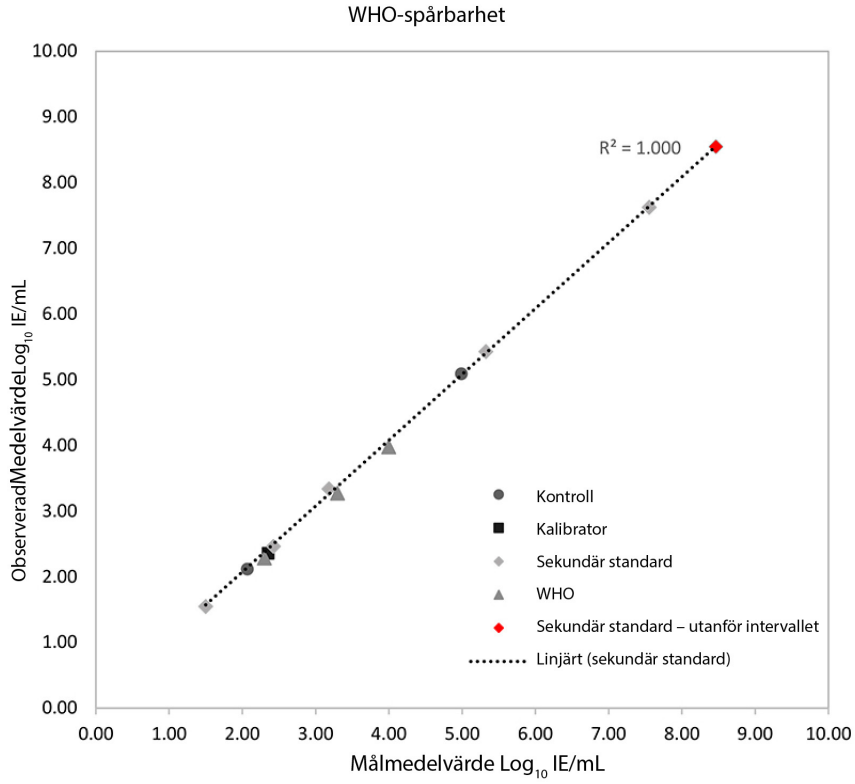
[a]Ytterligare nivåer kördes men dessa data visas inte i tabellen.

Tabell 9: Sammanfattning av LLoQ i genotyper i plasma och serum

HCV-genotyp	LLoQ för plasma		LLoQ för serum	
	IE/mL	log_{10} IE/mL	IE/mL	log_{10} IE/mL
1	8	0,88	8	0,88
2	6	0,76	6	0,80
3	6	0,80	5	0,67
4	7	0,82	4	0,65
5	7	0,87	5	0,72
6	6	0,79	10	0,99

Spårbarhet till WHO:s standard

En serie sekundära standarder med kända koncentrationer användes genomgående i produktutvecklingen och produkttillverkningen för att etablera spårbarhet till WHO-standarden. Koncentrationerna som testades för HCV WHO-standarden var mellan 4,00 och 2,30 log_{10} IE/mL, koncentrationen för de sekundära standarderna varierade från 1,50 till 8,46 log_{10} IE/mL. Aptima HCV Quant Dx-analyskontrollerna och -kalibratorerna testades också tillsammans med de sekundära standarderna och WHO-standarden. Alla paneler hade liknande resultat, och de fördelades linjärt över analysens linjära intervall, vilket presenteras i Figur 9.



Figur 9. Spårbarhet mellan WHO:s andra HCV-standard för målkoncentrationer och observerad koncentration från Aptima-analysen HCV Quant Dx

Precision

Precisionspanelen för Aptima HCV Quant Dx byggdes upp genom spädning av HCV-positiv klinisk plasma och HCV 1a aRNA till HCV-negativ klinisk plasma (de två högsta panelmedlemmarna var aRNA). Sju positiva panelmedlemmar låg över analysens intervall (1,86 log_{10} IE/mL till 7,68 log_{10} IE/mL) och testades i tre replikat per körning av en operatör, med en pilotlot av reagenser på ett Panther-system under 21 testdagar, två körningar per dag.

Tabell 10 visar analysresultatens precision (i log_{10} IE/mL) mellan körningar, inom körningar och totalt. Total variabilitet var ≤ 0,14 för alla panelmedlemmar, främst på grund av variabilitet inom körningar (det vill säga slumpfel).

Tabell 10: Precision för Aptima-analysen HCV Quant Dx

N	Genomsnittlig koncentration (IE/mL)	Genomsnittlig koncentration (log_{10} IE/mL)	Mellan dagar SD	Mellan körningar SD	Inom körning SD	Totalt SD
126	72	1,86	0,02	0,06	0,12	0,14
126	182	2,26	0,00	0,07	0,07	0,10
126	617	2,79	0,00	0,06	0,08	0,10
126	1 950	3,29	0,00	0,07	0,05	0,08
126	8 128	3,91	0,00	0,06	0,07	0,10
126	616 595	5,79	0,03	0,04	0,06	0,08
125[a]	47 863 009	7,68	0,05	0,05	0,06	0,09

SD = standardavvikelser

[a] Antal giltiga resultat inom analysens linjära intervall.

Obs! Variabiliteten för vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan inträffa om variabiliteten på grund av dessa faktorer är mycket liten. När detta sker visas SD som 0,00.

Potentiellt interfererande substanser

Aptima-analysen HCV Quant Dx:s känslighet för interferens från förhöjda nivåer av endogena substanser och läkemedel som ofta ordineras till personer som är infekterade med HCV utvärderades. HCV-negativa plasmaprover och prover med HCV-tillsats spetsades till en koncentration på cirka 15 IE (1,2 log_{10} IE/mL) eller 1995 IE/mL (3,3 log_{10} IE/mL) HCV-RNA testades.

Ingen interferens observerades gällande resultaten för analysen i närvaro av albumin (90 mg/mL), hemoglobin (5 mg/mL), triglycerider (30 mg/mL) eller okonjugerat bilirubin (0,2 mg/mL).

Kliniska plasmaprovmaterial från patienter med förhöjda nivåer av definierade substanser eller från patienter med de sjukdomar, tio prover för varje substans, som anges i Tabell 11 testades med Aptima-analysen HCV Quant Dx. Ingen interferens observerades gällande analysens resultat.

Tabell 11: Typer av kliniska provmaterial som testats

	Typer av kliniska provmaterial
1	Reumatoid faktor (RF)
2	Antinukleär antikropp (ANA)
3	Anti-Jo-1-antikropp (JO-1)
4	Systemisk lupus erythematosus (SLE)
5	Ledgångsreumatism (RA)
6	Multipel skleros (MS)
7	Hyperglobulinemi
8	Förhöjd alaninaminotransferas (ALT)
9	Förhöjd aspartataminotransferas (AST)
10	Alkoholcirros (AC)
11	Multipelt myelom (MM)
12	Lipemiska (förhöjda lipidnivåer)
13	Ikteriska (förhöjda bilirubinnivåer)
14	Hemolyserade (förhöjda hemoglobinnivåer)
15	Förhöjt proteinalbumin
16	HBV-antikroppar
17	HIV-1-antikroppar
18	HIV-2-antikroppar

Ingen interferens observerades gällande resultaten för analysen i närvaro av de exogena substanser som anges i Tabell 12 vid koncentrationer på minst tre gånger C_{max} (human plasma).

Tabell 12: Exogena substanser

Exogen substanspool	Analyserade exogena substanser
1	Telaprevir, claritromycin, interferon alfa-2a, dolutegravir, azitromycin
2	Simeprevir, sofosbuvir
3	Efavirenz, boceprevir, pegylerad alfa-interferon-2b, emtricitabin, raltegravir, amoxicillin
4	Abacavir sulfat, ribavirin, dasabuvir, rilpivirin, rifampin/rifampicin
5	Lopinavir, tenofovir, lamivudin, valganciclovir
6	Heparin, EDTA, natriumcitrat

Prestanda med HCV-negativa provmaterial

Specificiteten fastställdes med hjälp av 198 färska och 538 frysta HCV-negativa kliniska provmaterial. Totalt 370 plasma- och 366 serumprovmaterial bekräftades vara HCV-negativa med hjälp av godkända analyser. Specificiteten beräknades som procentandelen HCV-negativa prover med resultatet ”Ej detekterat”. HCV RNA detekterades inte i samtliga 736 prover. Specificiteten var 100 % (736/736, 95 % CI: 99,6–100 %).

Tabell 13: Prestanda hos HCV-negativa plasma- och serumkliniska provmaterial

	Färsk plasma	Fryst plasma	Plasma Totalt	Färskt serum	Fryst serum	Serum Totalt	Kombinerat
Giltiga replikat (n)	100	270	370	98	268	366	736
Ej detekterat	100	270	370	98	268	366	736
Specificitet (95 % CI)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	(97,1–100)	(98,9–100)	(99,2–100)	(97,0–100)	(98,9–100)	(99,2–100)	(99,6–100)

CI=konfidensintervall

Analytisk specificitet

Potentiell korsreaktivitet för patogenerna i Tabell 14 utvärderades för HCV-negativ plasma från människa i närvaro eller frånvaro av cirka 15 IE/mL (1,2 $\log_{10}$ 10 IE/mL) eller 1995 IE/mL (3,3 $\log_{10}$ IE/mL) HCV. Ingen korsreaktivitet observerades. Ingen interferens observerades i närvaro av patogenerna.

Tabell 14: Patogener som har testats för analytisk specificitet

Patogen	Koncentration	
Hepatit A-virus	100 000	kopior/mL
Hepatit B-virus (HBV)	100 000	IE/mL[a]
Hepatit G-virus	1 470	genom/mL
HIV-1	100 000	kopior/mL
HIV-2	100 000	PFU/mL[b]
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	100 000	PFU/mL
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	100 000	PFU/mL
Humant herpesvirus 6B	100 000	kopior/mL
Humant herpesvirus 8	2 667	TCID50 U/mL[c]
Humant lymfotropiskt T-cellvirus virustyp 1 (HTLV-1)	100 000	vp/mL[d]
Humant lymfotropiskt T-cellvirus virustyp 2 (HTLV-2)	100 000	vp/mL
Parvovirus B19	100 000	IE/mL
West Nile-virus	100 000	PFU/mL
Denguevirus 1	100 000	PFU/mL
Denguevirus 2	100 000	PFU/mL
Denguevirus 3	100 000	PFU/mL
Denguevirus 4	100 000	PFU/mL
Cytomegalovirus	100 000	PFU/mL
Epstein-Barrvirus	100 000	kopior/mL
Rubellavirus	100 000	PFU/mL
Humant papillomvirus	100 000	celler/mL
Adenovirus typ 5	100 000	TCID50 U/mL
Influensa A-virus	100 000	TCID50 U/mL
Japanskt encefalitivirus	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
St. Louis-encefalitvirus	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
Murray Valley-encefalitvirus	2 643	LD50/mL[e]
Gula febern-virus	100 000	celler/mL

Patogen	Koncentration	
Corynebacterium diphtheriae	1 000 000	CFU/mL[f]
Streptococcus pneumoniae	1 000 000	CFU/mL
Staphylococcus aureus	1 000 000	CFU/mL
Propionibacterium acnes	1 000 000	CFU/mL
Staphylococcus epidermidis	1 000 000	CFU/mL
Candida albicans	1 000 000	CFU/mL
Neisseria gonorrhoeae	1 000 000	CFU/mL
Chlamydia trachomatis	1 000 000	IFU/mL[g]
Trichomonas vaginalis	1 000 000	celler/mL

[a]IE/mL = Internationella enheter per mL
[b]PFU/mL = Plackbildande enheter per mL
[c]TCID50 U/mL = Infektiös dos i vävnadsodling, enheter per mL
[d]vp/mL = Viruspartiklar per mL
[e]LD50/mL = Dödlig dos per mL
[f]CFU/mL = Kolonibildande enheter per mL
[g]IFU/mL = Inklusionsbildande enheter per mL

Kliniska prover som innehåller andra virus än HCV

De patogener som anges i Tabell 15 utvärderades genom insamling av individuella naturligt infekterade kliniska provmaterial. Dessa testades i närvaro eller frånvaro av ca 15 IE/mL (1,2 $\log_{10}$ IE/mL) eller 1995 IE/mL (3,3 $\log_{10}$ IE/mL) HCV-virus. Ingen korsreaktivitet observerades. Ingen interferens observerades.

Tabell 15: Kliniska prover som har testats för analytisk specificitet

Mikroorganism	Matris	N (givare)
HBV	Serum	5
HBV	Plasma	5
Denguevirus	Plasma	10
Hepatit A-virus	Plasma	10
HTLV-1	Plasma	10
HTLV-2	Plasma	10
HIV-1	Plasma	10
West Nile-virus	Plasma	10

Matrisekvivalens

Etthundrasjuttiosex provuppsättningar av matchade blodprovstagningsrör (serumrör, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) bedömdes med avseende på matrisekvivalens. Av dessa provuppsättningar var 68 naturligt infekterade HCV-positiva och 108 HCV-negativa. Tjugosex av de 68 positiva proverna späddes ytterligare med 13 negativa prover från matchande blodprovsrör vid 1:10, 1:100 och 1:1000 eller 1:100, 1:10 000 och 1:100 000, med koncentrationer inom analysens dynamiska område (146 positiva replikat per blodprovsrör). Korrelationen mättes genom att använda serumuppsamlingsröret som jämförelse.

Tabell 16: Matrisekvivalensstudie

Blodprovtagningsrör	Deming-regression	95 % CI på lutning		95 % CI på intercept		R^2	Medelvärdesskillnad ($\log_{10}$)
		Nedre Begränsning	Övre gräns	Nedre gräns	Övre Begränsning		
SST	y = 1,00x - 0,01	0,99	1,01	-0,05	0,07	0,998	0,00
K2 EDTA	y = 1,01x - 0,03	0,99	1,02	-0,12	-0,07	0,995	0,00
K3 EDTA	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,07	0,996	-0,02
ACD	y = 1,00x - 0,14	0,99	1,01	-0,20	-0,08	0,997	-0,13
PPT	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,08	0,996	-0,01

Provutspädning med Aptima spädningsmedel för provmaterial (1:3)

För att bedöma detektionsnoggrannheten för HCV-RNA i prover som spätts med Aptima spädningsmedel för provmaterial, plasma eller serum späddes prover från 1,67 log_{10} IE/mL till 6,34 log_{10} IE/mL 1:3 med Aptima spädningsmedel för provmaterial (240 µL prov kombinerat med 480 µL Aptima spädningsmedel för provmaterial). Varje prov testades både rent och utspätt (1:3) i tre replikat. Testerna utfördes med ett parti analysreagenser på ett Panther-system med två partier Aptima spädningsmedel för provmaterial. Skillnaden mellan de rena och utspädda testresultaten beräknades för varje provuppsättning enligt vad som visas i Tabell 17 för plasma och Tabell 18 för serum.

Tabell 17: Plasmaprovmaterial 1:3 Spädningsmatris – Sammanfattning av jämförelse för Log_{10} IE/mL

Plasmamatris Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 3	Spädningsmedel Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 6	Skillnad Spädningsmedel från plasmamatris (log_{10} IE/mL)
1,74[a]	1,57[b]	-0,18
4,56	4,36	-0,20
5,62	5,46	-0,17
3,69	3,56	-0,13
2,65	2,60	-0,05
4,18	4,09	-0,09
3,25	3,28	0,03
4,12	4,06	-0,07
3,54	3,48	-0,06
6,20	5,91	-0,30

[a]Resultat från två replikat. Ett resultat ”detekterat” men inte kvantifierat.
[b]Resultat från fyra replikat. Två resultat ”detekterade” men inte kvantifierade.

Tabell 18: Serumprovmaterial 1:3 Spädningsmatris – Sammanfattning av jämförelse för Log_{10} IE/mL

Serummatris Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 3	Spädningsmedel Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 6	Skillnad Spädningsmedel från serummatris (log_{10} IE/mL)
1,50[a]	1,80	0,30
5,32	5,14	-0,18
3,65	3,59	-0,06
4,91	4,71	-0,20
3,66	3,72	0,06
3,81	3,74	-0,07
2,42	2,60	0,18
2,65	2,88	0,23
4,90	4,70	-0,21
6,17	6,00	-0,17

[a]Resultat från två replikat. Ett resultat ”detekterat” men inte kvantifierat.

Provutspädning med Aptima spädningsmedel för provmaterial (1:100)

För att bedöma detektionsnoggrannheten för HCV-RNA i prover som spätts med Aptima spädningsmedel för provmaterial, plasma eller serum, testades fem naturligt infekterade plasmaprovmaterial och fem naturligt infekterade serumprovmaterial, tillsammans med tio provmaterial vardera av HCV-negativ plasma och serum som spetsats med HCV aRNA med inriktning över ULoQ, 8 log_{10} IE/mL vid 8,30 log_{10} IE/mL i tre exemplar. En spädning på 1:100 utfördes med en del prov och 99 delar Aptima spädningsmedel för provmaterial strax före testningen. Testerna utfördes med ett parti analysreagenser på ett Panther-system med två partier Aptima spädningsmedel för provmaterial. Skillnaden mellan de rena och utspädda testresultaten beräknades för varje provuppsättning enligt vad som visas i Tabell 19 för plasma och Tabell 20 för serum.

Tabell 19: Plasmaprovmaterial 1:100 Spädningsmatris – Sammanfattning av jämförelse för Log_{10} IE/mL

Matris	Utspädning	Plasmamatris Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 3	Spädningsmedel Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 6	Skillnad
Plasma	1:100	8,03[a]	7,95	-0,08
		8,07[a]	7,93	-0,15
		8,14[a]	7,97	-0,17
		8,16[a]	7,94	-0,22
		8,09[a]	7,96	-0,13
		8,38[a]	7,97	-0,42
		7,98[a]	7,89	-0,09
		8,08[a]	7,89	-0,19
		8,14[a]	7,92	-0,22
		8,08[a]	7,97	-0,11
		6,41	6,22	-0,19
		6,73	6,58	-0,15
		6,88	6,75	-0,14
		6,54	6,51	-0,03
		6,55	6,29	-0,27

[a]Provmaterial med tillsats

Tabell 20: Serumprovmaterial 1:100 Spädningsmatris – Sammanfattning av jämförelse för Log_{10} IE/mL

Matris	Utspädning	Serummatris Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 3	Spädningsmedel Genomsnittlig rapporterad koncentration (log_{10} IE/mL) n = 6	Skillnad
Serum	1:100	8,04[a]	7,94	-0,09
		8,07[a]	7,91	-0,16
		7,99[a]	7,91	-0,08
		8,03[a]	7,92	-0,11
		7,99[a]	7,89	-0,09
		8,05[a]	7,85	-0,20
		8,16[a]	7,93	-0,23
		8,16[a]	7,90	-0,26
		8,06[a]	7,89	-0,17
		8,26[a]	7,92	-0,34
		7,34	7,09	-0,25
		7,07	6,83	-0,24
		7,18	6,80	-0,38
		7,35[b]	7,12	-0,23
		7,07	6,68	-0,39

[a]Provmaterial med tillsats

[b]Resultat från två av de tre testade replikaten. Ett avvikande replikat togs bort.

Bekräftelse av LLoQ i kliniska provmaterial som spätts ut med spädningsmedel för provmaterial

LLoQ för Aptima-analysen HCV Quant bekräftades med kliniska provmaterial av HCV genotyp 1 utspädda i Aptima spädningsmedel för provmaterial. Provmaterialen preparerades i HCV-negativ mänsklig plasma och serum vid 21, 30 och 45 IE/mL. Varje panel späddes 1:3 i Aptima spädningsmedel för provmaterial strax före testningen för att ge slutliga koncentrationer på cirka 7, 10 och 15 IE/mL. Trettiosex (36) replikat på varje panelmedlem testades med en reagensbatch i tre dagar. LLoQ ≤ 10 IE/mL för HCV plasma och serum utspädd i Aptima spädningsmedel för provmaterial bekräftades enligt vad som visas i Tabell 21.

Tabell 21: Bekräftelse av LLoQ – Kliniska prover i Aptima spädningsmedel för provmaterial

Matris	Målkoncentration (IE/mL)	Målkoncentration (log_{10} IE/mL)	% Detekterat	Aptima HCV Quant Dx (IE/mL)	Aptima HCV Quant Dx (log_{10} IE/mL)	SD (log_{10} IE/mL)	Bias (log_{10} IE/mL)	Beräknat TE (log_{10} IE/mL)	Beräknat TAE (log_{10} IE/mL)
Plasma	7	0,85	100 %	9	0,94	0,25	0,10	0,71	0,60
Serum	7	0,85	100 %	9	0,96	0,21	0,12	0,60	0,54

Precision för utspädda prover

Precisionspanelen för Aptima HCV Quant Dx byggdes upp genom spädning av HCV-positiv klinisk plasma och HCV aRNA till HCV-negativ klinisk plasma. Dessa späddes ytterligare i Aptima spädningsmedel för provmaterial. Positiva paneler späddes ut i Aptima spädningsmedel för provmaterial. Dessa testades i tre replikat per körning av en operatör som använde en pilotlot av reagenser på ett Panther-system under 21 testdagar, två körningar per dag.

Tabell 22 visar analysresultatens precision (i $\log_{10}$ IE/mL) mellan körningar, inom körningar, mellan dagar och totalt. Total variabilitet var ≤ 0,15 för alla panelmedlemmar, främst på grund av variabilitet inom körningar (det vill säga slumpfel).

Tabell 22: Precision hos paneler utspädda i Aptima spädningsmedel för provmaterial

Utspädning	N	Medelkoncentration ($\log_{10}$ IE/mL)	Standard Deviation (standardavvikelse)			
			Mellan dagar	Mellan körningar	Inom körning	Totalt
1:3	126	2,24	0,00	0,05	0,13	0,14
1:100	126	3,86	0,06	0,05	0,12	0,15
1:100	126	7,31	0,03	0,10	0,05	0,12

[a]Antal giltiga resultat inom analysens linjära intervall

Obs! *Variabiliteten för vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan inträffa om variabiliteten, på grund av dessa faktorer, är mycket liten. När detta sker visas SD och CV som 0.*

Korskontamination

För att fastställa att Panther-systemets programvara minimerar risken för falska positiva resultat på grund av korskontamination genomfördes en studie med paneler med tillsatser på tre Panther-system. Korskontamination bedömdes med användning av plasmaprover med tillsats av aRNA med höga titrer (7 $\log_{10}$ IE/mL) spridda mellan HCV-negativa prover i ett schackrutigt mönster. Testerna gjordes över fem körningar. Den övergripande korskontaminationen var 0,14 % (1/704)

Serokonverteringspanel

Elva uppsättningar HCV-serokonverteringspaneler, med totalt 72 prover, testades. Resultaten för Aptima-analysen HCV Quant Dx jämfördes med resultat från HCV-antikroppsanalyser. Antal dagar till första reaktiva resultat anges i Tabell 23. Aptima-analysen HCV Quant Dx detekterade HCV i genomsnitt 20 dagar tidigare än antikroppsanalyserna.

Tabell 23: Sammanfattning av serokonverteringspaneldata

Panel-ID	Antal testade panelmedlemmar	Antal reaktiva panelmedlemmar			Dagar till första reaktiva resultat			Skillnad i dagar till första reaktiva resultat (baserat på provtagningsdatum)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV-antikropps-analys 1	HCV-antikropps-analys 2	Aptima HCV Quant Dx	HCV-antikropps-analys 1	HCV-antikropps-analys 2	Dagar tidigare än HCV-antikropps-analys 1	Dagar tidigare än HCV-antikropps-analys 2
PHV911	4	4	3	3	3[a]	14	14	11	11
PHV913	4	4	0	2	0	9[b]	7	9	7
PH919	7	4	3	3	25	28	28	3	3
PH920	9	9	7	6	0[c]	13	16	13	16
PH921	11	11	9	7	0	7	18	7	18
PH923	6	6	2	2	0	21	21	21	21
PH924	6	6	3	3	0	59	59	59	59
PH925	5	5	1	1	0	27	27	27	27
PH926	5	5	1	0	0	14	14[b]	14	14
6227	7	4	2	2	42	74	74	32	32
6229	8	8	4	3	0	17	20	17	20
Totalt	72	66	35	32			Medelvärde	19,36	20,73
							Median	14	18

HCV-antikroppsanalys 1 utfördes med Abbott Prism HCV-analysen.

HCV-antikroppsanalys 2 utfördes med Ortho Enhanced SAVE-analysen, med följande undantag:

Panelerna 6227 och 6229, vilka båda testades med Ortho ELISA Anti-HCV 3.0-analysen

[a] Provet från det första provtagningstillfället analyserades inte eftersom något prov inte fanns tillgängligt från leverantören.

[b] Samtliga prover i den här panelen var icke-reaktiva för HCV-antikroppar. Dagen för det sista provtagningstillfället användes som ”Dagar till första reaktiva resultat”.

[c] Provet från det andra provtagningstillfället analyserades inte eftersom något prov inte fanns tillgängligt från leverantören.

Reproducerbarhetsstudie

Reproducerbarheten utvärderades på Panther System på tre externa platser i USA. Två operatörer utförde testning på respektive plats. Varje operatör utförde två körningar per dag i tre dagar, med 3 reagenspartier under testningens gång. Varje körning hade 3 replikat av varje panelmedlem. Totalt testades 108 replikat av varje panelmedlem.

Reproducerbarheten testades med användning av panelmedlemmar från HCV-negativa plasma. De positiva panelmedlemmarna var positiva för HCV genotyp 1, genotyp 2 eller genotyp 3. RNA-koncentrationerna av HCV låg inom analysens linjära intervall.

Tabell 24 visar reproducerbarheten och precisionen hos analysresultaten för varje positiv panelmedlem mellan platser, mellan operatörer, mellan partier, mellan dagar, mellan körningar, inom körningar samt totalt, och andelen replikat med resultat utanför det rapporterbara intervallet för Aptima-analysen HCV Quant Dx.

Variationskoefficienten beräknades med hjälp av följande ekvation där σ^2 är variansen i provet för data efter $\log_{10}$-transformation.

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma_2^{\ln(10)}} - 1)}$$

För den HCV-negativa panelmedlemmen testades 108 replikat och HCV-RNA detekterades inte i alla 108 replikaten (negativ överensstämmelse = 100 %, 95 % CI: 96,6 % till 100 %). För alla HCV-positiva panelmedlemmar var överensstämmelsevärdena 100 %.

Tabell 24: Reproducerbarhet hos RNA-nivåerna hos Aptima-analysen HCV Quant Dx på Panther System hos positiva panelmedlemmar

GT	Observerat medelvärde			Mellan platser	Mellan batcher	Mellan operatörer/dagar[a]	Mellan analyser	Inom analyser	Totalt		
	N	IU/mL	Log_{10} IU/mL	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	Under LLoQ n (%)	Över ULoQ n (%)
1	108	10,6	1,0	0,070 (16,22)	0,048 (10,98)	0,000 (0,00)	0,040 (9,20)	0,258 (64,93)	0,274 (69,94)	59 (54,6)	0 (0,0)
	107	19,5	1,3	0,034 (7,77)	0,035 (7,97)	0,009 (2,10)	0,064 (14,91)	0,169 (40,31)	0,187 (45,12)	9 (8,4)	0 (0,0)
	108	43,6	1,6	0,000 (0,00)	0,070 (16,11)	0,000 (0,00)	0,061 (14,13)	0,155 (36,82)	0,180 (43,39)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	602,7	2,8	0,042 (9,58)	0,035 (8,02)	0,022 (5,05)	0,023 (5,30)	0,075 (17,40)	0,098 (22,81)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	22710,9	4,3	0,075 (17,42)	0,045 (10,49)	0,044 (10,08)	0,058 (13,46)	0,071 (16,57)	0,135 (31,74)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	4195539,0	6,6	0,007 (1,65)	0,026 (6,08)	0,045 (10,43)	0,000 (0,00)	0,131 (30,97)	0,142 (33,50)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	58549271,2	7,8	0,010 (2,26)	0,000 (0,00)	0,022 (5,10)	0,035 (8,08)	0,105 (24,42)	0,113 (26,43)	0 (0,0)	1 (0,9)
2	108	11,3	1,0	0,062 (14,29)	0,075 (17,28)	0,112 (26,28)	0,000 (0,00)	0,290 (75,02)	0,326 (86,94)	53 (49,1)	0 (0,0)
	108	13,9	1,1	0,000 (0,00)	0,125 (29,36)	0,128 (30,18)	0,068 (15,83)	0,211 (51,69)	0,285 (73,45)	46 (42,6)	0 (0,0)
	108	62,6	1,8	0,000 (0,00)	0,044 (10,18)	0,101 (23,48)	0,069 (16,00)	0,124 (29,25)	0,180 (43,24)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	351,0	2,5	0,022 (5,18)	0,062 (14,38)	0,004 (1,01)	0,045 (10,31)	0,081 (18,70)	0,113 (26,56)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	14519,2	4,1	0,000 (0,00)	0,051 (11,78)	0,048 (11,01)	0,011 (2,42)	0,092 (21,50)	0,116 (27,25)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	5810012,3	6,8	0,000 (0,00)	0,017 (4,00)	0,041 (9,54)	0,015 (3,53)	0,104 (24,25)	0,114 (26,73)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	77499195,7	7,9	0,000 (0,00)	0,018 (4,24)	0,028 (6,56)	0,000 (0,00)	0,077 (17,77)	0,084 (19,46)	0 (0,0)	10 (9,3)
3	107	8,6	0,9	0,049 (11,32)	0,103 (24,05)	0,056 (12,95)	0,000 (0,00)	0,225 (55,47)	0,258 (65,16)	71 (66,4)	0 (0,0)
	108	14,3	1,1	0,157 (37,31)	0,000 (0,00)	0,090 (21,04)	0,000 (0,00)	0,178 (42,88)	0,254 (63,90)	36 (33,3)	0 (0,0)
	107	49,9	1,7	0,119 (27,96)	0,065 (15,08)	0,047 (10,80)	0,034 (7,81)	0,109 (25,42)	0,183 (44,15)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	218,3	2,2	0,324 (86,23)	0,043 (10,01)	0,139 (32,83)	0,063 (14,64)	0,082 (19,09)	0,370 (103,21)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	8541,1	3,9	0,248 (61,97)	0,056 (12,90)	0,151 (35,77)	0,048 (10,99)	0,078 (18,19)	0,309 (81,20)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	4128761,4	6,6	0,044 (10,17)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,042 (9,61)	0,126 (29,65)	0,140 (33,06)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	63813728,0	7,8	0,012 (2,84)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,059 (13,76)	0,092 (21,32)	0,110 (25,71)	0 (0,0)	3 (2,8)

% CV=log-normal variationskoefficient, GT=genotyp, SD=standardavvikelse (log_{10} IE/mL)

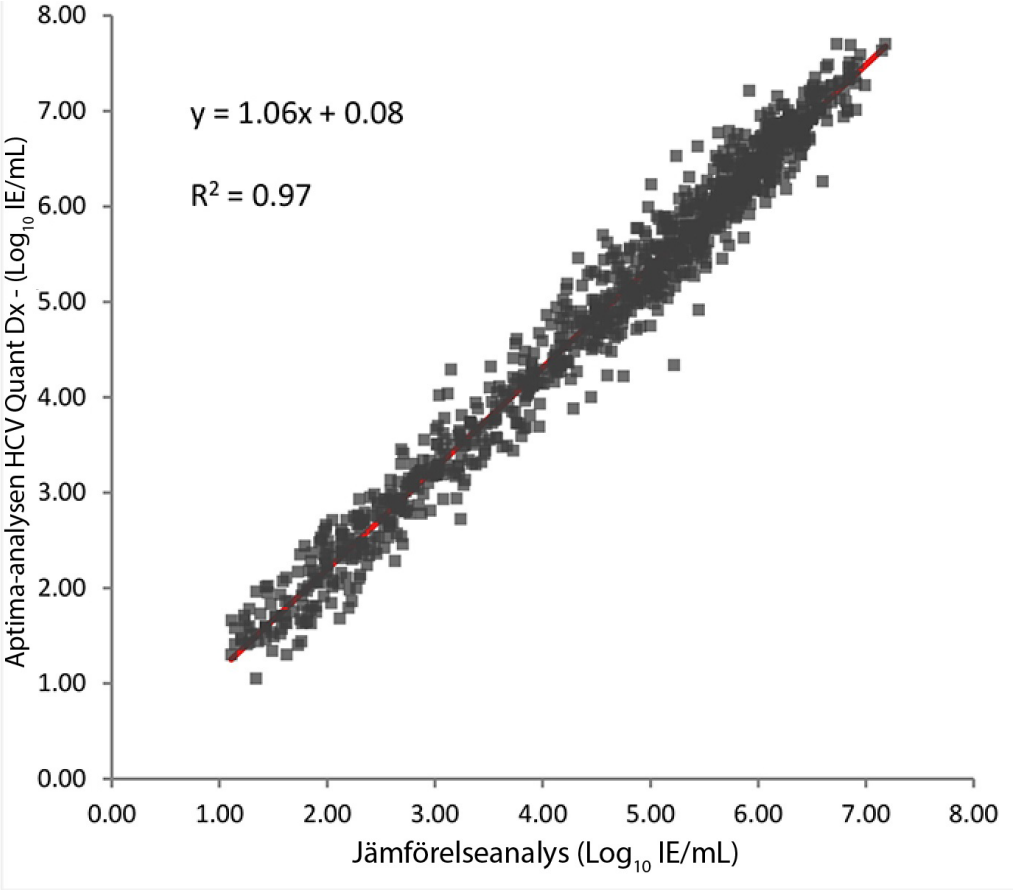
Obs! Variabiliteten från vissa faktorer kan vara numeriskt negativ. Detta kan ske om variabiliteten är mycket liten på grund av dessa faktorer. I dessa fall visas SD och CV som 0.

[a] Uppskattningarna mellan operatörer kan förväxlas med mellan dagar; därför kombineras uppskattningarna mellan operatörer och mellan dagar i Mellan operatörer/dagar.

Kliniska prestanda

Metodkorrelation

Resultaten för Aptima-analysen HCV Quant Dx bedömdes mot en CE-märkt jämförande analys genom testning av outspädda kliniska provmaterial från HCV-infekterade patienter på tre Panther-system med fyra reagensloter. Sammanlagt 1058 plasma- och serumprover (872 plasma, 186 serum) för alla HCV-genotyper inom det linjära intervall som är gemensamt för båda analyserna användes för linjär regression enligt Figur 10.



Figur 10. Korrelation mellan Aptima-analysen HCV Quant Dx och den jämförande analysen

Studie av klinisk nytta

Studien var utformad för att visa klinisk nytta genom att uppskatta prestandaegenskaperna för att uppnå kvarstående virologiskt svar (SVR) eller icke kvarstående virologiskt svar (NSVR) vid fastställda kliniskt relevanta tidpunkter under 8, 12 eller 24 veckors antiviral behandling. I studien bedömdes också hur kovariater (dvs. ålder, kön, ras, HCV-RNA-nivå vid baslinjen, förekomst eller frånvaro av cirros) påverkade SVR-svaret.

Provmaterial samlades in prospektivt från kroniskt HCV-infekterade personer med genotyp 1, 2 och 3 som påbörjade behandling med 8, 12 eller 24 veckors sofosbuvirbaserade behandlingar med FDA-godkända läkemedel förskrivna i enlighet med FDA-godkänd märkning och/eller AASLD/IDSA:s riktlinjer för HCV-behandling.[20,21] Behandlingsnaiva eller behandlingserfarna forskningspersoner med HCV och forskningspersoner utan cirros eller med kompenserad cirros var kvalificerade, beroende på vad som var tillämpligt för varje behandlingsregim.

Bestämning av HCV RNA-virusbelastning utfördes vid baslinjen, vecka 1, vecka 2, vecka 4, vecka 8, vecka 12 och vecka 24 med Aptima-analysen HCV Quant Dx. Resultaten vid behandlingens slut (EOT) och vecka 4 och vecka 12 efter behandlingens slut fastställdes med Aptima-analysen HCV Quant Dx och två godkända kvantitativa HCV RNA-analyser. SVR definierades som en HCV-RNA < LLoQ, fastställd med en godkänd kvantitativ analys för provet efter behandlingsvecka 12.

Av de 352 patienter som rekryterades från 35 kliniker i USA hade 274 patienter en avgörande SVR-status och var utvärderingsbara för analys. 56 forskningspersoner hade ovärderlig SVR-status och ingick inte i analysen. Ytterligare 22 forskningspersoner hade avgörande SVR-status, men var inte utvärderingsbara på grund av att resultat före behandling/baslinje saknades, alla resultat under behandling var <LLoQ eller inte detekterade, eller genotyper fastställdes inte med en godkänd analys. I denna studie uppnådde 90,5 % (248/274) forskningspersoner SVR och 9,5 % (26/274) uppnådde NSVR (se Tabell 31 t.o.m. Tabell 33 för antal efter genotyp och DRA). Den högsta virusbelastningen vid baslinjen var 7,58 $\log_{10}$ IE/mL, fastställt med Aptima-analysen HCV Quant Dx. Alla utvärderingsbara forskningspersoner fullföljde behandlingen, utan behandlingsmisslyckanden (t.ex. utebliven respons). Totalt 2449 prover som samlats in vid olika tidpunkter från varje forskningsperson testades på tre amerikanska testanläggningar.

Tabell 25 visar de demografiska och kliniska egenskaperna för de 274 utvärderingsbara forskningspersonerna.

Tabell 25: Demografiska och kliniska egenskaper

Egenskaper		
Totalt	N	274
Kön	Kvinna/flicka, n (%)	112 (40,9)
	Man/pojke, n (%)	162 (59,1)
Ålder (år)	n	274
	Medelvärde	55,1
	Median	56,0
	SD	10,40
	Min.	23
	Max.	83
	21–49, n (%)	61 (22,3)
	50–70, n (%)	203 (74,1)
	>70, n (%)	10 (3,6)
Etniskt ursprung	n	274
	Hispanic eller latino, n (%)	65 (23,7)
	Ej hispanic eller latino, n (%)	202 (73,7)
	Okänd, n (%)	6 (2,2)
	Vägrade, n (%)	1 (0,4)
Rastillhörighet[a]	n	274
	Vit, n (%)	223 (81,4)
	Svart eller afrikanamerikan, n (%)	43 (15,7)
	Asiatisk, n (%)	1 (0,4)
	Nordamerikansk indian/urinvånare i Alaska, n (%)	3 (1,1)
	Infödd Hawaiian/urinvånare på Stillahavsöarna, n (%)	0 (0,0)
	Annan, n (%)	3 (1,1)
	Okänd, n (%)	1 (0,4)
	Vägrade, n (%)	0 (0,0)
Genotyp	n	274
	Genotyp 1, n (%)	158 (57,7)
	Genotyp 2, n (%)	66 (24,1)
	Genotyp 3, n (%)	50 (18,2)
HCV-behandlingsstatus	n	274
	Naiv, n (%)	232 (84,7)
	Erfaren, n (%)	42 (15,3)
	Återfall, n (%)	32 (76,2)
	Noll respons, n (%)	1 (2,4)
	Ingen respons, n (%)	2 (4,8)
	Partiell respons, n (%)	3 (7,1)
	Genombrott, n (%)	1 (2,4)
	Återhämtad, n (%)	0 (0,0)
	Svar på behandling okänt, n (%)	3 (7,1)
	Saknas, n (%)	0 (0,0)
Cirrhotisk status	n	274
	Cirrhotisk, n (%)	98 (35,8)
	Icke-cirrhotisk, n (%)	176 (64,2)

[a] Forskningspersoner kan rapportera flera rastillhörigheter

Tabell 26 visar de slutliga läkemedelsbehandlingarna för de 274 utvärderingsbara forskningspersonerna.

Tabell 26: Sammanfattning av forskningspersonernas tilldelningar av slutlig läkemedelsbehandling per genotyp

Tilldelning av läkemedelsbehandling	HCV-genotyp n (%)		
	1	2	3
Sofosbuvir och peginterferon och ribavirin i 12 veckor	25 (15,8)	–	3 (6,0)
Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 12 veckor	63 (39,9)	–	–
Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 24 veckor	4 (2,5)	–	–
Sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor	–	66 (100)	–
Sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor	6 (3,8)	–	47 (94,0)
Ledipasvir och sofosbuvir i 8 veckor	14 (8,9)	–	–
Ledipasvir och sofosbuvir i 12 veckor	39 (24,7)	–	–
Ledipasvir och sofosbuvir i 24 veckor	7 (4,4)	–	–
Totalt antal kvalificerade forskningspersoner	158	66	50

Tabell 27 utvärderar sambandet mellan kovariater vid baslinjen (ålder, ras, kön, HCV-virusbelastning vid baslinjen [binär variabel] och cirrosstatus) och SVR med hjälp av oddsförhållandet (OR) med univariat (ojusterad) logistisk regressionsanalys. Resultaten för de 274 utvärderingsbara forskningspersonerna utvärderades efter HCV-genotyp. För genotyp 1 och 2 var sannolikheten att uppnå SVR lägre hos cirrotiska patienter än hos icke cirrotiska patienter (OR=0,16 [95 % Wald CI: 0,04 till 0,63], P=0,009 respektive OR=0,13 [95 % Wald CI: 0,02 till 0,70], P=0,017). De 95-procentiga CI-värdena för andra kovariater för genotyp 1 och 2, och alla kovariater för genotyp 3, inkluderade värdet 1 och var inte statistiskt signifikanta.

Tabell 27: Utvärdering av prediktorer för SVR vid baslinjen

GT	Kategori	N	Gruppindelning	N(%)	Procent som uppnår SVR	Oddsförhållande (Wald 95 % CI) med användning av univariat LR-analys	P-värde
1	Ålder	158	≥ 40 år	146 (92,4)	91,8	0 [0 – ∞)	Kan ej beräknas
			< 40 år	12 (7,6)	100		
	Kön	158	Man/pojke	92 (58,2)	90,2	0,44 (0,11–1,69)	0,231
			Kvinna/flicka	66 (41,8)	95,5		
	Rastillhörighet	158	Vit	116 (73,4)	94,0	2,10 (0,63–7,03)	0,227
			Icke-vit	42 (26,6)	88,1		
	HCV-RNA-virusbelastning vid baselinjen[a]	156	> 740 000 IE/mL	111 (71,2)	92,8	1,26 (0,36–4,40)	0,721
			≤ 740 000 IE/mL	45 (28,8)	91,1		
	Cirrhotisk status	158	Cirrhotisk	57 (36,1)	84,2	0,16 (0,04–0,63)	0,009
			Icke-cirrhotisk	101 (63,9)	97,0		
2	Ålder	66	≥ 40 år	60 (90,9)	88,3	1,51 (0,15–14,91)	0,722
			< 40 år	6 (9,1)	83,3		
	Kön	66	Man/pojke	36 (54,5)	86,1	0,69 (0,15–3,15)	0,631
			Kvinna/flicka	30 (45,5)	90,0		
	Rastillhörighet	66	Vit	61 (92,4)	86,9	0 [0 – ∞)	Kan ej beräknas
			Icke-vit	5 (7,6)	100		
	HCV-RNA-virusbelastning vid baselinjen	66	> 740 000 IE/mL	44 (66,7)	84,1	0,25 (0,03–2,19)	0,211
			≤ 740 000 IE/mL	22 (33,3)	95,5		
	Cirrhotisk status	66	Cirrhotisk	22 (33,3)	72,7	0,13 (0,02–0,70)	0,017
			Icke-cirrhotisk	44 (66,7)	95,5		
3	Ålder	50	≥ 40 år	44 (88,0)	86,4	0 [0 – ∞)	NC
			< 40 år	6 (12,0)	100		
	Kön	50	Man/pojke	34 (68,0)	85,3	0,39 (0,04–3,62)	0,405
			Kvinna/flicka	16 (32,0)	93,8		
	Rastillhörighet	50	Vit	46 (92,0)	87,0	0 [0 – ∞)	Kan ej beräknas
			Icke-vit	4 (8,0)	100		
	HCV-RNA-virusbelastning vid baselinjen[a]	49	> 740 000 IE/mL	30 (61,2)	83,3	0,28 (0,03–2,59)	0,261
			≤ 740 000 IE/mL	19 (38,8)	94,7		
	Cirrhotisk status	50	Cirrhotisk	19 (38,0)	78,9	0,26 (0,04–1,58)	0,143
			Icke-cirrhotisk	31 (62,0)	93,5		

CI=konfidensintervall, GT=genotyp, LR=logistisk regression

[a]Kovariaten för HCV-RNA-virusbelastningen vid baslinjen inkluderar inte forskningspersoner som inte tillhandahöll en kvantitativ HCV-RNA-virusbelastning före påbörjad behandling.

Svaret på antiviral behandling

Analysens prestandaegenskaper har fastställts för individer som behandlas med vissa DAA-regimer. Det finns ingen information om analysens prediktiva värde när andra DAA-kombinationsbehandlingar används.

Definitioner:

Virusbelastning (VL) Vecka 1 = HCV RNA < LLoQ = 10 IE/mL vid Vecka 1 av antiviral behandling

VL Vecka 2 = HCV RNA < LLoQ = 10 IE/mL vid Vecka 2 av antiviral behandling

VL Vecka 4 = HCV RNA < LLoQ = 10 IE/mL vid Vecka 4 av antiviral behandling

VL Vecka 8 = HCV RNA < LLoQ = 10 IE/mL vid Vecka 8 av antiviral behandling

VL Vecka 8 (EOT): HCV RNA < LLoQ vid Vecka 8 av antiviral behandling

VL Vecka 12 = HCV RNA < LLoQ = 10 IE/mL vid Vecka 12 av antiviral behandling

VL Vecka 12 (EOT): HCV RNA < LLoQ vid Vecka 12 av antiviral behandling

VL Vecka 24 (EOT): HCV RNA < LLoQ vid Vecka 24 av antiviral behandling

Kvarstående virologiskt svar (SVR) 12: HCV RNA < LLoQ vid Vecka 12 efter avslutande av antiviral behandling, mätt med ett oberoende HCV RNA-test.

Tabell 28 och Tabell 29 visar frekvensen av SVR-svar respektive icke-svar, per genotyp och läkemedelsregim totalt, och för cirrotiska, icke-cirrotiska, behandlingsnaiva och behandlingserfarna forskningspersoner. De flesta forskningspersoner uppnådde SVR över genotyperna: 92,4 % genotyp 1, 87,9 % genotyp 2 och 88,0 % genotyp 3. Över genotyperna var SVR-frekvensen i allmänhet högre hos icke-cirrotiska än hos cirrotiska patienter, och likartad mellan behandlingsnaiva och behandlingserfarna forskningspersoner.

Tabell 28: Frekvens av SVR-svar efter genotyp och läkemedelsbehandling

GT	DRA	Forskningspersoner som svarar på SVR n (%)				
		Total	**Cirrhotiska**	**Icke-cirrhotiska**	**Behandlingsnaiva**	**Behandlingserfarna**
1	Ledipasvir och sofosbuvir i 8 veckor	13/14 (92,9)	Ej tillämpligt	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	Ej tillämpligt
	Ledipasvir och sofosbuvir i 12 veckor	39/39 (100)	9/9 (100)	30/30 (100)	34/34 (100)	5/5 (100)
	Ledipasvir och sofosbuvir i 24 veckor	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	6/7 (85,7)
	Sofosbuvir och peginterferon och ribavirin i 12 veckor	24/25 96,0)	7/7 (100)	17/18 (94,4)	22/23 (95,7)	2/2 (100)
	Sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor	6/6 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)
	Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 12 veckor	54/63 (85,7)	21/29 (72,4)	33/34 (97,1)	45/54 (83,3)	9/9 (100)
	Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 24 veckor	4/4 (100)	4/4 (100)	Ej tillämpligt	2/2 (100)	2/2 (100)
2	Sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor	58/66 (87,9)	16/22 (72,7)	42/44 (95,5)	53/60 (88,3)	5/6 (83,3)
3	Sofosbuvir och peginterferon och ribavirin i 12 veckor	3/3 (100)	3/3 (100)	Ej tillämpligt	1/1 (100)	2/2 (100)
	Sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor	41/47 (87,2)	12/16 (75,0)	29/31 (93,5)	35/39 (89,7)	6/8 (75,0)

DRA=tilldelning av läkemedelsbehandling, GT=genotyp, N/A=läkemedelsbehandling är inte tillämplig för denna patientgrupp

Tabell 29: Frekvens av SVR-icke-svar efter genotyp och läkemedelsbehandling

GT	DRA	Forskningspersoner som inte svarar på SVR n (%)				
		Total	**Cirrhotisk**	**Icke-cirrhotisk**	**Behandlingsnaiva**	**Behandlingserfarna**
1	Ledipasvir och sofosbuvir i 8 veckor	1/14 (7,1)	Ej tillämpligt	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	Ej tillämpligt
	Ledipasvir och sofosbuvir i 12 veckor	0/39 (0,0)	0/9 (0,0)	0/30 (0,0)	0/34 (0,0)	0/5 (0,0)
	Ledipasvir och sofosbuvir i 24 veckor	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	1/7 (14,3)
	Sofosbuvir och peginterferon och ribavirin i 12 veckor	1/25 (4,0)	0/7 (0,0)	1/18 (5,6)	1/23 (4,3)	0/2 (0,0)
	Sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor	0/6 (0,0)	0/1 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/1 (0,0)
	Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 12 veckor	9/63 (14,3)	8/29 (27,6)	1/34 (2,9)	9/54 (16,7)	0/9 (0,0)
	Sofosbuvir och simeprevir och/eller ribavirin i 24 veckor	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)	Ej tillämpligt	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
2	Sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor	8/66 (12,1)	6/22 (27,3)	2/44 (4,5)	7/60 (11,7)	1/6 (16,7)
3	Sofosbuvir och peginterferon och ribavirin i 12 veckor	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	Ej tillämpligt	0/1 (0,0)	0/2 (0,0)
	Sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor	6/47 (12,8)	4/16 (25,0)	2/31 (6,5)	4/39 (10,3)	2/8 (25,0)

DRA=tilldelning av läkemedelsbehandling, GT=genotyp, N/A=läkemedelsbehandling är inte tillämplig för denna patientgrupp

Tabell 30 visar procentandelen forskningspersoner med virologiskt svar (definierat som resultat med Aptima-analysen HCV Quant Dx < LLoQ) för varje genotyp och tilldelning av läkemedelsbehandling vid varje veckobesök under behandling och efter behandling. De flesta forskningspersoner uppnådde SVR före vecka 4 oavsett genotyp, och alla forskningspersoner uppnådde SVR före vecka 8.

Tabell 30: Sannolikhet för att uppnå SVR under veckorna med behandling och efter behandlingen

GT	DRA	N	Svarar på SVR % (n)	Svarar inte på SVR % (n)	Procentandel forskningspersoner med virologiskt svar per besök[a] n (%)						
					Veckor					EOT	PT04
					1	2	4	8	12		
1	LDV + SOF (8 veckor)	14	92,9 (13/14)	7,1 (1/14)	42,9 (6/14)	76,9 (10/13)	100 (14/14)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	100 (14/14)	90 (9/10)
	LDV + SOF (12 veckor)	39	100 (39/39)	0,0 (0/39)	11,1 (4/36)	52,6% (20/38)	92,1 (35/38)	100 (36/36)	Ej tillämpligt	100 (39/39)	100 (33/33)
	LDV + SOF (24 veckor)	7	85,7 (6/7)	14,3 (1/7)	0,0 (0/6)	42,9 (3/7)	71,4 (5/7)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (6/6)	80 (4/5)
	SOF+PEG+RBV (12 veckor)	25	96,0 (24/25)	4,0 (1/25)	40,0 (10/25)	80,0 (20/25)	100 (25/25)	100 (25/25)	Ej tillämpligt	100 (25/25)	100 (25/25)
	SOF+RBV (24 veckor)	6	100 (6/6)	0,0 (0/6)	16,7 (1/6)	66,7 (4/6)	83,3 (5/6)	100 (5/5)	100 (6/6)	100 (5/5)	100 (6/6)
	SOF+SIM+RBV (12 veckor)	63	85,7 (54/63)	14,3 (9/63)	20,7 (12/58)	67,9 (38/56)	98,4 (62/63)	100 (57/57)	Ej tillämpligt	96,6 (57/59)	90,0 (54/60)
	SOF+SIM+RBV (24 veckor)	4	100 (4/4)	0,0 (0/4)	66,7 (2/3)	66,7 (2/3)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (4/4)	100 (4/4)
2	SOF+RBV (12 veckor)	66	87,9 (58/66)	12,1 (8/66)	22,2 (12/54)	69,4 (43/62)	95,4 (62/65)	100 (64/64)	Ej tillämpligt	98,5 (64/65)	93,5 (58/62)
3	SOF+PEG+RBV (12 veckor)	3	100 (3/3)	0,0 (0/3)	33,3 (1/3)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (2/2)	Ej tillämpligt	100 (3/3)	100 (3/3)
	SOF+RBV (24 veckor)	47	87,2 (41/47)	12,8 (6/47)	20,9 (9/43)	70,5 (31/44)	100 (46/46)	100 (46/46)	100 (47/47)	100 (42/42)	89,1 (41/46)

DRA= tilldelning av läkemedelsbehandling, EOT=behandlingens slut, N/A=ej tillämpligt för att besöket motsvarar EOT för den givna behandlingen eller är bortom behandlingsfönstret, Pt04=vecka 4 efter behandlingen

[a]Viralt svar vid behandling och efter behandling definierat som < 10 IE/mL.

Obs! EOT ingår inte i behandlingsveckan

För forskningspersoner med genotyp 1 hade 95,5 % (150/157) av de utvärderade forskningspersonerna virala svar vid behandling vecka 4. De 7 personer med genotyp 1 som inte hade svarat vid vecka 4 (3 forskningspersoner behandlade med LDV + SOF [12 veckor], 2 personer behandlade med LDV + SOF [24 veckor], 1 person vardera behandlad med SOF + RBV [24 veckor] eller SOF + SIM ± RBV [12 veckor]) hade virala svar på behandlingen vid vecka 8. Två (2) forskningspersoner som behandlats med SOF + SIM ± RBV (12 veckor) hade fått återfall vid behandlingens slut och 6 (1 forskningsperson som behandlats med LDF + SOF [8 veckor], 1 forskningsperson som behandlats med LDF + SOF [24 veckor] och 4 forskningspersoner som behandlats med SOF + SIM ± RBV [12 veckor]) hade fått återfall vecka 4 efter behandlingen.

För forskningspersoner med genotyp 2 hade 95,4 % (62/65) av de utvärderade forskningspersonerna virala svar vid behandling vecka 4. De 3 forskningspersoner med genotyp 2 som inte hade svarat på behandlingen vid vecka 4 hade virala svar på behandlingen vid vecka 8. En (1) forskningsperson som behandlades med SOF + RBV (12 veckor) hade fått återfall vid behandlingens slut, och 4 forskningspersoner med samma läkemedelsregim hade fått återfall vid vecka 4 efter behandlingens slut.

För forskningspersoner med genotyp 3 hade 100 % (49/49) av de utvärderade forskningspersonerna virala svar vid behandling vecka 4. Inga (0) patienter hade fått återfall vid behandlingens slut och 5 patienter som behandlats med SOF + RBV (24 veckor) hade fått återfall vid vecka 4 efter behandlingens slut.

Baserat på resultaten från denna studie kan Aptima-analysen HCV Quant Dx användas som ett hjälpmedel vid behandling av HCV-infekterade patienter som genomgår antiviral sofosbuvirbaserad behandling och kan användas för att fastställa SVR-respons och icke-respons. Resultaten från analysen kan användas för att kvantitativt mäta HCV-RNA-nivåer i mänsklig plasma vid baslinjen och under behandlingen.

Studie av diagnostisk nytta

Sensitiviteten utvärderades hos 338 HCV-antikroppspositiva personer från en högriskpopulation. Tabell 31 visar de demografiska och kliniska egenskaperna.

Tabell 31: Demografiska och kliniska egenskaper hos HCV-antikroppspositiva personer

Egenskaper		
Totalt	*N*	338
Kön	Kvinna/flicka, n (%)	80 (23,7)
	Man/pojke, n (%)	258 (76,3)
Ålder (år)	Medelvärde	48,2
	Median	51,0
	SD	11,01
	<21, n (%)	2 (0,6)
	21–49, n (%)	152 (45,0)
	50–70, n (%)	182 (53,8)
	>70, n (%)	2 (0,6)
Rastillhörighet/etniskt ursprung[a]	Vit, n (%)	86 (25,4)
	Svart, n (%)	118 (34,9)
	Asiatisk, n (%)	1 (0,3)
	Hispanic, n (%)	123 (36,4)
	Blandad etnisk tillhörighet, n (%)	4 (1,2)
	Annan, n (%)	10 (3,0)
	Okänd, n (%)	0 (0,0)
Riskfaktorer[b]	Användning av injektionsdroger, n (%)	294 (87,0)
	Mottagare av koagulationsfaktorer som framställts före 1990, n (%)	0 (0,0)
	Diagnostiserade/behandlade för hepatit, n (%)	172 (50,9)
	Diagnostiserade/behandlade för HIV, n (%)	13 (3,8)
	Tidigare fängelsevistelse, n (%)	311 (92,0)
	Mottagare av transfusion av blod eller blodkomponenter, n (%)	39 (11,5)
	Mottagare av transplantat, n (%)	0 (0,0)
	Hemodialys, n (%)	3 (0,9)
	Ihållande förhöjda ALT-nivåer, n (%)	2 (0,6)
	Födda mellan 1945 och 1965, n (%)	192 (56,8)
HCV-infektionsstatus	HCV RNA-positiv, n (%)	259 (76,6)
	HCV RNA-negativ, n (%)	79 (23,4)

ALT=alaninaminotransferas, HIV=humant immunbristvirus
[a]Kan rapportera flera rastillhörigheter.
[b]Kan rapportera flera riskfaktorer.

Provmaterialen testades med ett godkänt kvalitativt HCV-RNA-test, ett godkänt HCV-antikroppstest och Aptima-analysen HCV Quant Dx. I studien ingick 338 personer som reagerade med HCV-antikroppar. Enligt AASLD:s nuvarande riktlinjer ska en FDA-godkänd NAAT med en detektionsnivå på 25 IE/mL eller lägre[20] användas för att bekräfta en positiv HCV-infektionsstatus efter ett reaktivt HCV-antikroppstestresultat. Överensstämmelsen mellan patientens infektionsstatus och resultaten med Aptima-analysen HCV Quant Dx fastställdes med en cutoff på 25 IE/mL. Provmaterial < 25 IE/mL betraktades vara ”ej detekterat” och provmaterial med resultat ≥ 25 IE/mL betraktades vara ”detekterat”. Se Tabell 32.

Resultaten från Aptima-analysen HCV Quant Dx jämfördes med en patients infektionsstatus baserad på godkända resultat från HCV-antikroppstest och godkända resultat från kvalitativa RNA-test. Patientens infektionsstatus ansågs vara HCV-positiv om både det godkända testet för HCV-antikroppar och det godkända kvalitativa testet gav reaktiva resultat. Patientens infektionsstatus betraktades vara HCV-negativ om det godkända testet för HCV-antikroppar gav ett icke-reaktivt resultat.

Av de 338 forskningspersonerna med HCV-antikroppsreaktiva resultat detekterades 256 med Aptima-analysen HCV Quant Dx (% positiv överensstämmelse = 98,8 %). Av de tre personer vars HCV-RNA kvantifierades till under 25 IE/mL eller inte detekterades, hade två personer ett detekterat men inte kvantifierat resultat (HCV-RNA < 10 IE/mL) och en person hade ett kvantitativt HCV-RNA-resultat på 12 IE/mL.

Tabell 32: Överensstämmelse mellan resultaten från Aptima-analysen HCV Quant Dx och patientens infektionsstatus med ett gränsvärde på 25 IE/mL

Aptima HCV Quant Dx Analysresultat	**Patientinfekterad status**		**Totalt**
	HCV-positiv	**HCV-negativ**	
HCV RNA kvantifierat vid eller över 25 IE/mL	256	0	256
HCV RNA kvantifierat eller detekterat under 25 IE/mL eller ej detekterat	3[a]	79	82
Totalt	259	79	338
% Positiv överensstämmelse (95 % Poäng CI)	98,8 (96,7-99,6)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
% Negativ överensstämmelse (95 % Poäng CI)	Ej tillämpligt	100 (95,4–100)	Ej tillämpligt

CI = konfidensintervall, N/A = Inte tillämpligt

[a] Aptima-analysen HCV Quant Dx detekterade men kvantifierade inte HCV RNA (<10 IE/mL) för två forskningspersoner, och den tredje forskningspersonen hade HCV RNA kvantifierat till 12 IE/mL.

Denna studie visar den kliniska nyttan av Aptima-analysen HCV Quant Dx för korrekt diagnos av personer med pågående aktiv HCV RNA-infektion och för att skilja dem från personer med inaktiva infektioner i en population med tidigare exponering för HCV (serologi positiv för HCV-antikroppar).

Korsreaktivitet hos forskningspersoner med icke-HCV-relaterad leversjukdom

Serum- och plasmaprover (n=214) från individer med andra leversjukdomar (där aktiv HCV-infektion inte angavs som den underliggande orsaken) erhölls. Proverna testades med ett godkänt anti-HCV-test och ett godkänt kvalitativt HCV RNA-test för att bekräfta att proverna var HCV-negativa. Sjutton (17) HCV-positiva prover (med positiva anti-HCV-resultat och/eller reaktiva kvalitativa HCV RNA-testresultat) och tre icke godtagbara prover uteslöts. Testning med Aptima-analysen HCV Quant Dx utfördes internt med tre reagenssatser. Tabell 33 visar de demografiska egenskaperna och status för leversjukdom för de 194 utvärderingsbara forskningspersonerna.

Tabell 33: Demografiska egenskaper och leversjukdomsstatus hos forskningspersonerna

Egenskaper		Alla
Totalt	N	194
Kön	n	193
	Kvinna/flicka, n (%)	116 (60,1)
	Man/pojke, n (%)	77 (39,9)
Ålder (år)	n	194
	Medelvärde	55,2
	Median	56,0
	SD	12,19
	Min.	25
	Max.	82
	21–49, n (%)	60 (30,9)
	50–70, n (%)	114 (58,8)
	>70, n (%)	20 (10,3)
Etniskt ursprung	n	194
	Hispanic eller latino, n (%)	9 (4,6)
	Ej hispanic eller latino, n (%)	147 (75,8)
	Okänd, n (%)	38 (19,6)
	Vägrade, n (%)	0 (0,0)
Rastillhörighet[a]	n	194
	Vit, n (%)	122 (62,9)
	Svart eller afrikanamerikan, n (%)	20 (10,3)
	Asiatisk, n (%)	17 (8,8)
	Nordamerikansk indian/urinvånare i Alaska, n (%)	0 (0,0)
	Infödd Hawaiian/urinvånare på Stillahavsöarna, n (%)	1 (0,5)
	Annan, n (%)	34 (17,5)
	Okänd, n (%)	2 (1,0)
	Vägrade, n (%)	0 (0,0)
Leversjukdom[b]	n	194
	Autoimmun hepatit, n (%)	31 (16,0)
	Alkoholorsakad leversjukdom, n (%)	51 (26,3)
	Kronisk HBV, n (%)	34 (17,5)
	Primär biliär cirros, n (%)	37 (19,1)
	NASH, n (%)	39 (20,1)
	Flera rapporterade leversjukdomar, n (%)	2 (1,0)

HBV = hepatit B-virus, NASH = icke-alkoholorsakad steatohepatit

[a] Forskningspersoner kan rapportera flera rastillhörigheter.

[b] Forskningspersoner med flera leversjukdomar rapporterade både autoimmun hepatit och primär biliär cirros.

Tabell 34 visar specificiteten hos Aptima-analysen HCV Quant Dx efter leversjukdom och fördelningen av resultaten med Aptima-analysen HCV Quant Dx över virusbelastningskategorier. Specificiteten var 100 % hos personer med kronisk hepatit B-virus (HBV), primär biliär cirros, icke-alkoholorsakad steatohepatit (NASH) och flera rapporterade leversjukdomar. HCV-RNA detekterades på mycket låga nivåer hos 1 forskningsperson med autoimmun hepatit (< 10 IE/mL) och 4 forskningspersoner med alkoholorsakad leversjukdom (< 10 IE/mL för 3 forskningspersoner och 16 IE/mL för 1 forskningsperson). En av de 5 forskningspersonerna hade HCV-RNA som påvisades med en godkänd kvantitativ HCV-analys.

Tabell 34: Specificitet för Aptima-analysen HCV Quant Dx och distributionsresultat hos HCV-antikropps- och RNA-negativa forskningspersoner med icke-HCV-relaterade leversjukdomar

Leversjukdom	Specificitet (%) 95 % CI[a]	Ej detekterat	< 10 IE/mL	10 till <25 IE/mL	25 till 100 000 000 IE/mL	> 100 000 000 IE/mL	Totalt
Autoimmun hepatit	96,8 (83,8-99,4)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Alkoholorsakad leversjukdom	92,2 (81,5-96,9)	47 (92,2)	3 (5,9)[b]	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51
Kronisk HBV	100 (89,8–100)	34 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34
Primär biliär cirros	100 (90,6–100)	37 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37
NASH	100 (91,0–100)	39 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39
Flera leversjukdomar[c]	100 (34,2–100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Totalt	97,4 (94,1-98,9)	189 (97,4)	4 (2,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	194

HBV = hepatit B-virus, NASH = icke-alkoholorsakad steatohepatit

[a]Poäng CI.

[b]En forskningsperson hade HCV-RNA som påvisades med en godkänd kvantitativ HCV-analys.

[c]Forskningspersonerna hade både autoimmun hepatit och primär biliär cirros.

Referenser

1. Averhoff FM, Glass N and Holtzman D. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States. Clinical Infectious Diseases 2012; 55 (S1): S10-15.
2. Zalesak M, Francis K, Gedeon A, et al. Current and Future Disease Progression of the Chronic HCV Population in the United States. PLoS One. 2013 May 21;8(5):e63959
3. Engle RE, Bukh J, Alter HJ et al., Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors.Transfusion. 2014 May 5.
4. Lee M-H, Yang, H-I, Yuan Y et al., Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gasteroenterology 2014: 20 (28): 9270-9280.
5. Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genome and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.Hepatology. 2014 Jan;59(1):318-27.
7. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2014: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.
8. AASLD and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), in collaboration with the International Antiviral Society-USA (IAS-USA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014: www.hcvguidelines.org.
9. CDC. Testing for HCV infection: An update for clinicians and laboratories. MMWR 2013; 62 (18).
10. Sidharthan, S., Kohli, A., Sims, Z., Nelson, A., Osinusi, A., Masur, H., Kottilil, S. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring on Directly Acting Antiviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2015.
11. Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., Kottilil, S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA, 2014.
12. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2015. Published on hcvguidelines.org, accessed Feb 11, 2016.
13. Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G., Hill, A. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a Sustained Virological Response. Clinical Infectious. 2015 Sep 1;61(5):730-40.
14. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
15. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
16. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
17. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
20. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD and IDSA. http://www.hcvguidelines.org/fullreport. Uppdaterad 21 mars 2014. Besökt 1 mars 2016.
21. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-954.

Kontaktinformation och revisionshistorik



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

IVD

CE 2797

EC REP
Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

För landsspecifik teknisk support samt e-postadress och telefonnummer till kundservice, besök www.hologic.com/support.

Allvarliga incidenter som inträffar i samband med produkten i Europeiska unionen ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där användaren och/eller patienten är etablerad.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion och förknippade logotyper är varumärken och/eller registrerade varumärken som tillhör Hologic, Inc. och/eller dess dotterbolag i USA och/eller andra länder.

Armored RNA är ett varumärke som tillhör Asuragen, Inc.

Andra varumärken som kan förekomma i denna bipacksedel tillhör sina respektive ägare.

Den här produkten omfattas eventuellt av ett eller flera USA-patent som anges på www.hologic.com/patents.

©2016-2025 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

AW-28216-1601 Rev. 001

2025-12

Revisionshistorik	Datum	Beskrivning
AW-28216-1601 Rev. 001	December 2025	• Första versionen.