# Aptima® HCV Quant Dx-assay

Bruksanvisning
Til *in vitro*-diagnostisk bruk
Kun til eksport fra USA

**Generell informasjon . . . . . 2**
Tiltenkt Bruk . . . . . 2
Oppsummering og forklaring av testen . . . . . 2
Prosedyrens prinsipper . . . . . 3
Sammendrag av sikkerhet og ytelse . . . . . 3
Advarsler og forholdsregler . . . . . 4
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser . . . . . 7
Prøvetaking og oppbevaring . . . . . 9
Prøver ombord i Panther-systemet . . . . . 12
Prøvetransport . . . . . 12
**Panther-system . . . . . 13**
Reagenser og materialer som følger med . . . . . 13
Materialer som er nødvendige, men leveres separat . . . . . 15
Valgfrie materialer . . . . . 16
Testprosedyre for Panther-systemet . . . . . 16
Prosedyremerknader . . . . . 20
**Kvalitetskontroll . . . . . 21**
Assaykalibrering . . . . . 21
Negative og positive kontroller . . . . . 21
Intern kalibrator / intern kontroll . . . . . 21
**Tolkning av resultater . . . . . 22**
**Begrensninger . . . . . 23**
**Analytisk ytelse . . . . . 24**
Deteksjonsgrense (LoD) ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard . . . . . 24
Deteksjonsgrense på tvers av HCV-genotyper . . . . . 24
Lineært område . . . . . 25
Linearitet på tvers av HCV-genotyper . . . . . 26
Nedre kvantifiseringsgrense ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard . . . . . 27
Bestemmelse av den nedre kvantifiseringsgrensen (LLoQ) på tvers av HCV-genotyper . . . . . 28
Sporbarhet til WHO-standarden . . . . . 30
Presisjon . . . . . 31
Mulige interfererende stoffer . . . . . 31
Ytelse med HCV-negative prøver . . . . . 33
Analytisk spesifisitet . . . . . 34
Kliniske prøver som inneholder andre virus enn HCV . . . . . 35
Matriseekvivalens . . . . . 35
Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:3) . . . . . 36
Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100) . . . . . 37
Bekreftelse av LLoQ i kliniske enkeltprøver fortynnet i prøvefortynningsmiddel . . . . . 38
Presisjon til fortynnede prøver . . . . . 39
Overføring . . . . . 39
Serokonversjonspanel . . . . . 40
Reproduserbarhetsstudie . . . . . 40
**Klinisk ytelse . . . . . 42**
Metodekorrelasjon . . . . . 42
Klinisk nyttestudie . . . . . 43
Respons til antiviral behandling . . . . . 47
Diagnostisk nyttestudie . . . . . 50
Kryssreaktivitet hos personer med ikke-HCV-relatert leversykdom . . . . . 52
**Bibliografi . . . . . 54**
**Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk . . . . . 55**

# Generell informasjon

## Tiltenkt Bruk

Aptima® HCV Quant Dx-assayet er en sanntids transkripsjonsmediert amplifikasjonstest. Dette assayet brukes både til deteksjon og kvantifisering av hepatitt C-virus (HCV) RNA i ferskt og frosset humant serum og plasma fra HCV-infiserte personer.

Plasma kan tilberedes i etylendiamintetraacetat (EDTA), antikoagulant citratdekstrose (ACD)-løsning og plasmatilberedningsrør (PPT). Serum kan tilberedes i serumrør og serumseparatorrør (SST). Enkeltprøvene testes ved bruk av det helautomatiserte Panther™-systemet til enkeltprøveprosessering, amplifikasjon, deteksjon og kvantifisering. Enkeltprøvene som inneholder HCV genotyper 1 til 6, valideres for deteksjon og kvantifisering i assayet.

Aptima HCV Quant Dx-assayet er indisert som en hjelp ved diagnostisering av HCV-infeksjon. Assayet kan brukes for å bekrefte aktiv HCV-infeksjon hos pasienter med et positivt HCV antistoffresultat. Deteksjon av HCV RNA indikerer at viruset repliserer seg og er derfor et bevis på aktiv infeksjon.

Aptima HCV Quant Dx-assayet er indisert som en hjelp ved administrering av HCV-infiserte pasienter som gjennomgår HCV antivirusbehandling. Assayet måler HCV RNA-nivåene på baselinjen, under behandling og etter behandling for å bestemme vedvarende virologisk respons (SVR). Aptima HCV Quant Dx-assayresultatene skal tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske og laboratoriefunn.

Aptima HCV Quant Dx-assayet er ikke beregnet brukt som screeningtest for tilstedeværelse av HCV i blod eller blodprodukter.

## Oppsummering og forklaring av testen

HCV er et blodbåret patogen og en global offentlig sykdomsbyrde med inntil 170 millioner smittede på verdensbasis og 350 000 døde hvert år på grunn av HCV-relaterte tilstander, inkludert cirrhose og leverkreft.[1,2] HCV overføres gjennom eksponering til blod, blodprodukter eller aktiviteter med potensiell perkutan eksponering.[3,4] Genetisk inneholder HCV et positivtrådet RNA-genom med omtrent 9500 nukleotider som koder strukturelle proteiner (kjerne, E1- og E2-glykoproteiner, p7-ionekanalprotein) og ikke-strukturelle proteiner (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B), sistnevnte er viktige virale replikative proteiner og mål for direktevirkende antivirale midler.[4,5] Henholdsvis to utranslaterte regioner (UTR) til genomet, 5'UTR og 3'UTR, spiller en rolle i hhv. genomtranslasjon og replikasjon/pakking.[5] 5'-UTR er den mest høykonserverte regionen på tvers av de seks hoved-HCV-genotypene.[6]

Klinisk er det en høy prevalens av asymptomatisk HCV-infeksjon, og kronisk HCV-infeksjon skjer hos inntil 75 % av pasientene.[2] HCV-laboratorietestalgoritmer krever diagnostisering av aktive HCV-infeksjoner hos antistoffpositive personer gjennom deteksjon av HCV RNA i plasma eller serum for å muliggjøre passende henvisning til behandling.[7,8,9]

Kvantifisering av HCV RNA (virusbelastning) har spilt en avgjørende rolle ved definering og overvåking av vellykket HCV-behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR), definert som udetektert HCV RNA etter vellykket behandling, er en nøkkelmarkør for HCV-behandling.[10,11] Ved interferonbasert behandling viste tidlig virologisk respons (EVR) og rask virologisk respons (RVR) seg å være positive prediktorer for SVR. Her er EVR definert som en reduksjon på 2 log eller større i HCV-virusbelastning etter 12 uker med behandling, og RVR er definert som udetekterbare HCV RNA-nivåer etter 4 uker med behandling.[10,12,13] Disse markørene av viruskinetikken brukes som responsstyrte måter å skreddersy behandlingsalternativer på for å stoppe eller forlenge behandling for å oppnå SVR.[14] I tillegg viste langtids oppfølgingsstudier varigheten til SVR etter vellykket behandling, og virusutryddelse hindrer progresjon av leversykdom.[10]

I tiden med direktevirkende antivirale midler (DAA-er) har kvantifisering av HCV RNA (virusbelastning) spilt en avgjørende rolle ved definering og overvåking av vellykket HCV-behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som udetekterbar HCV RNA (med et assay som har en deteksjonsgrense på < 25 IU/ml) etter behandling.[10,11] Nyere retningslinjer fra AASLD foreslår å ikke bare teste HCV RNA på baselinje, men også med bestemte mellomrom under behandling (dvs. 4 uker) og 12 uker etter fullført behandling.[10,12,13]

## Prosedyrens prinsipper

Aptima HCV Quant Dx-assayet er en nukleinsyreamplifikasjonstest som bruker sanntids transkripsjonsmediert amplifikasjons (TMA)-teknologi for å detektere og kvantifisere HCV RNA som en hjelp ved diagnostisering eller fastsettelse av baselinje-virusbelastning samt for å måle responsen under behandling og etter behandling. Assayet har som mål en konservert region på HCV-genomet, og detekterer og kvantifiserer genotypene 1, 2, 3, 4, 5 og 6. Assayet er standardisert mot WHOs 2. internasjonale standard for hepatitt C-virus (NIBSC-kode 96/798).[12]

Aptima HCV Quant Dx-assayet involverer tre hovedtrinn, som alle finner sted i et enkelt rør på Panther-systemet: målinnfanging, målamplifikasjon vha. TMA og deteksjon av amplifikasjonsprodukter (amplikon) vha. de fluorescensmerkede probene (torches).

Under målinnfanging blir virus-RNA isolert fra enkeltprøvene. Enkeltprøven blir behandlet med et vaskemiddel for å oppløse viruskappen, denaturere proteiner og frigjøre viral genomisk RNA. Innfangingsoligonukleotider hybridiseres til høyt konserverte regioner på HCV RNA, hvis dette er tilstede, i testprøven. Det hybridiserte målet blir deretter fanget inn på magnetiske mikropartikler som skilles fra enkeltprøven i et magnetfelt. Vasketrinnene fjerner fremmede komponenter fra reaksjonsrøret.

Målamplifikasjonen foregår via TMA, som er en transkripsjonsmediert nukleinsyreamplifikasjonsmetode som bruker to enzymer, Moloney murint leukemivirus (MMLV) revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Den reverse transkriptasen brukes for å generere en DNA-kopi (som inneholder en promotersekvens for T7 RNA-polymerase) av målsekvensen. T7 RNA-polymerase produserer flere kopier av RNA-amplikon fra DNA-kopi templatet. Aptima HCV Quant Dx-assayet bruker TMA-metoden for å amplifisere en del av 5'-UTR av HCV-genomet. Amplifikasjonen av denne regionen oppnås med spesifikke primere som er utformet for å amplifisere HCV-genotypene 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

Deteksjon oppnås med enkelttrådete nukleinsyre-torcher, som er tilstede under amplifikasjonen av målet og som hybridiserer spesifikt til amplikonet i sanntid. Hver torch har en fluorofor og en quencher. Når torchen ikke er hybridisert til amplikonet, er quencheren i nærheten av fluoroforen og undertrykker fluorescensen. Når torchen bindes til amplikonet, flyttes quencheren lengre unna fluoroforen og sender ut et signal med en spesifikk bølgelengde når den eksiteres av en lyskilde. Når flere torcher hybridiseres til amplikon, genereres signaler med høyere fluorescens. Tiden det tar for fluorescenssignalet å nå en spesifisert terskel, er proporsjonal med starten på HCV-konsentrasjonen. Hver reaksjon har en intern kalibrator / intern kontroll (IC) som kontrollerer variasjoner i enkeltprøveprosessering, amplifikasjon og deteksjon. Konsentrasjonen av en prøve bestemmes av Panther-systemets programvare som bruker HCV- og IC-signaler for hver reaksjon og sammenligner dem med kalibrasjonsinformasjonen.

## Sammendrag av sikkerhet og ytelse

SSP (Sammendrag av sikkerhet og ytelse) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), ved å følge utstyrsidentifikatorene (grunnleggende UDI-DI). Se BUDI (Basic Unique Device Identifier) for å finne SSP for Aptima HCV Quant Dx-assay: 54200455DIAGAPTHCVAJ.

## Advarsler og forholdsregler

A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.

B. Til profesjonell bruk.

C. For å redusere risikoen for ugyldige resultater, les nøye gjennom hele pakningsvedlegget og operatørhåndboken til *Panther-/Panther Fusion™-systemet* før du utfører dette assayet på Panther-systemet.

D. For ytterligere spesifikke advarsler, forholdsregler og prosedyrer for å kontrollere kontaminasjon, se *operatørhåndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet*.

### Laboratorierelatert

E. FORSIKTIG: Kontrollene for dette assayet inneholder humant plasma. Plasmaet er ikke-reaktivt for hepatitt B-overflateantigen (HBsAg), antistoffer for HCV, antistoffer for HIV-1 og HIV-2, og HIV antigen når det testes med prosedyrene lisensiert av US Food and Drug Administration. I tillegg er plasmaet ikke-reaktivt for HCV RNA og HIV-1 RNA når det testes med lisensierte nukleinsyretester med samleprøver. Alt materiale fra humane blodkilder skal betraktes som potensielt smittefarlig og skal håndteres med globale forholdsregler.[14,15,16]

F. Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HCV Quant Dx-assayet og håndtering av potensielt smittefarlig materiale, skal utføre denne prosedyren. Hvis det forekommer søl, skal det desinfiseres umiddelbart i samsvar med egnede prosedyrer for stedet.

G. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.

H. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke pipetter med munnen. Ikke spis, drikk eller røyk i anviste arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og settreagenser.

I. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.

J. Avfallshåndtering av alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, skal utføres i samsvar med lokale og statlige forskrifter.[14,15,16,17] Rengjør og desinfiser alle arbeidsflatene grundig.

K. Kontrollene inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Ikke bruk metallrør til overføring av reagens. Hvis løsninger som inneholder natriumazidsammensetninger, helles ut i et VVS-system, bør de fortynnes og skylles med store mengder rennende vann. Disse forholdsreglene anbefales for å unngå oppsamling av avleiringer i metallrør der det kan utvikles eksplosjonsfare.

L. God standard praksis for molekylærbiologiske laboratorier inkluderer miljøovervåkning. Laboratoriemiljøet overvåkes med følgende foreslått prosedyre:

1. Finn frem en vattpinne og tilordne den til et Aptima-prøvealikvotrør (SAT).
2. Merk hver SAT riktig.
3. Fyll hver SAT med 1 ml Aptima-prøvefortynningsmiddel.
4. Overflateprøver samles ved å lett fukte en bomullspinne med nukleasefritt avionisert vann.

5. Før pinnen over overflaten med en ovenfra-ned-bevegelse. Roter pinnen omtrent en halv omdreining mens du fører den over stedet.
6. Sett bomullspinnen med prøven øyeblikkelig i røret og virvle bomullspinnen forsiktig i prøvefortynningsmidlet for å trekke ut potensielt oppfanget materiale. Trykk på bomullspinnen på siden av transportrøret for å trekke ut mest mulig væske. Kast bomullspinnen, og sett hette på røret.
7. Gjenta trinnene for de andre bomullspinneprøvene.
8. Test bomullspinnen med molekylært assay.

**Prøverelatert**

M. Prøvene kan være smittefarlige. Bruk globale forholdsregler[14,15,16] når du utfører dette assayet. Riktig håndtering av avhendingsmetoder skal etableres iht. lokale forskrifter.[17] Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HCV Quant Dx-assayet og opplæring i håndtering av smittefarlige materialer skal utføre denne prosedyren.

N. Overhold lagringsbetingelsene under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under transportbetingelser annet enn de anbefalte har ikke blitt evaluert.

O. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Vær spesielt nøye for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler når prøvene løsnes eller hettene tas av. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.

**Assayrelatert**

P. Ikke bruk reagenssettet, kalibratoren eller kontrollene etter utløpsdatoen.

Q. Unngå å utveksle, blande eller kombinere assayreagenser fra sett med ulike hovedpartinumre. Assayvæsker kan være fra ulike partinumre. Kontroller og kalibratoren kan være fra ulike partinumre.

R. Unngå mikrobiell og nukleasekontaminasjon av reagenser.

S. Sett på hetter, og oppbevar assayreagenser ved angitte temperaturer. Assayets ytelse kan påvirkes av bruk av feil oppbevarte assayreagenser. Se *Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser* og *Testprosedyre for Panther-systemet* for å finne mer informasjon.

T. Ikke kombiner assayreagenser eller -væsker uten spesifikk instruksjon. Ikke fyll reagenser eller væsker helt opp. Panther-systemet verifiserer reagensnivåene.

U. Noen av reagensene i dette settet er merket med risiko- og sikkerhetssymboler.

***Merknad:*** *Sikkerhets- og faresetningene avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). Når det gjelder sikkerhets- og faresetningene som gjelder spesifikt for din region, se det spesifikke sikkerhetsdatabladet som finnes i SDS-biblioteket på www.hologicsds.com. Se symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts for å finne ytterligere informasjon om symbolene.*

| EU-fareinformasjon | |
|---|---|
| — | **Amplifikasjonsreagens**<br>*MAGNESIUMKLORID 60–65 %*<br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |
| — | **Promoterreagens**<br>*MAGNESIUMKLORID 60–65 %*<br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |
| — | **Enzymreagens**<br>*Triton X-100 1–5 %*<br>*HEPES 1–5 %*<br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |
|  | **Kontroller for HCV VL-sett**<br>*NATRIUMAZID <1 %*<br>—<br>**FARE**<br>H300 – Dødelig ved svelging.<br>H410 – Svært giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P264 – Vask ansikt, hender og alle eksponerte hudområder grundig etter håndtering.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P301 + P310 – VED SVELGING: kontakt umiddelbart GIFTINFORMASJONSSENTRALEN eller lege.<br>P321 – Særlig behandling (se supplerende førstehjelpsinstruksjoner på denne etiketten).<br>P330 – Skyll munnen.<br>P391 – Samle sammen søl. |
| — | **Kalibratorer for HCV VL-sett**<br>*HEPES 15–20 %*<br>*Laurylsulfat, litiumsalt 5–10 %*<br>*Litiumhydroksid, monohydrat 1–5 %*<br>*Ravsyre 1–5 %*<br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |

| | |
|---|---|
| — | **Enzymrekonstitueringsløsning**<br>*Glyserol 20–25 %*<br>*Triton X-100 5–10 %*<br>*HEPES 1–5 %*<br><br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |
| — | **Målinnfangingsreagens**<br>*HEPES 15–20 %*<br>*Laurylsulfat, litiumsalt 5–10 %*<br>*Litiumhydroksid, monohydrat 1–5 %*<br>*Ravsyre 1–5 %*<br><br>—<br>H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.<br>P273 – Unngå utslipp til miljøet.<br>P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg. |

## Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

A. Følgende tabell viser lagringsbetingelsene og stabiliteten for reagenser, kontroller og kalibrator.

| Reagens | Uåpnet oppbevaring | Åpent sett (rekonstituert) | |
|---|---|---|---|
| | | Lagring | Stabilitet |
| qHCV-amplifikasjonsreagens | 2 °C til 8 °C | | |
| qHCV-amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning | 2 °C til 8 °C | 2 °C til 8 °C | 30 dager[a] |
| qHCV-enzymreagens | 2 °C til 8 °C | | |
| qHCV-enzymrekonstitusjonsløsning | 2 °C til 8 °C | 2 °C til 8 °C | 30 dager[a] |
| qHCV-promoterreagens | 2 °C til 8 °C | | |
| qHCV-promoterrekonstitusjonsløsning | 2 °C til 8 °C | 2 °C til 8 °C | 30 dager[a] |
| qHCV-målinnfangingsreagens | 2 °C til 8 °C | 2 °C til 8 °C | 30 dager[a] |
| qHCV NC-KONTROLL – (negativ kontroll) | -15 °C til -35 °C | 15 °C til 30 °C | Hetteglass til engangsbruk<br>Bruk innen 24 timer |
| qHCV LPC-KONTROLL + (lavpositiv kontroll) | -15 °C til -35 °C | 15 °C til 30 °C | Hetteglass til engangsbruk<br>Bruk innen 24 timer |
| qHCV HPC-KONTROLL + (høypositiv kontroll) | -15 °C til -35 °C | 15 °C til 30 °C | Hetteglass til engangsbruk<br>Bruk innen 24 timer |
| qHCV PCAL (positiv kalibrator) | -15 °C til -35 °C | 15 °C til 30 °C | Hetteglass til engangsbruk<br>Bruk innen 24 timer |

[a] Når reagenser fjernes fra Panther-systemet, skal de umiddelbart settes tilbake til riktig oppbevaringstemperatur.

B. Kasser eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser og målinnfangingsreagenser (TCR) etter 30 dager eller etter hovedpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.

C. Reagenser lagret på Panther-systemet har 72 timers stabilitet på instrumentet. Reagenser kan settes inn i Panther-systemet inntil 8 ganger. Panther-systemet logger hver gang reagensene settes inn.

D. Etter å ha tint opp kalibratoren skal væsken være klar, det vil si, ingen grums eller bunnfall.



E. Promotorreagens og rekonstituert promoterreagens er lysfølsom. Beskytt disse reagensene fra lys under oppbevaring og ved tilberedning for bruk.

## Prøvetaking og oppbevaring

***Merknad:*** *Håndter alle prøver som om de inneholder potensielt smittefarlige stoffer. Bruk globale forholdsregler.*

***Merknad:*** *Påse at du unngår krysskontaminasjon under prøvehåndteringstrinnene. Brukt materiale skal for eksempel kastes uten å føre det over åpne rør.*

***Merknad:*** *Kun sekundærrør i plast anbefales for lagring.*

Fullblodsprøver som tappes i følgende glass- eller plastrør kan brukes:

- Rør som inneholder etylendiamintetraacetat (EDTA) eller syrecitratdekstrose (ACD)-antikoagulanter, eller
- Plasmatilberedningsrør (PPT-er)
- Serumrør
- Serumseparatorrør (SST-er)

For serum må det være blodkoagulasjon før behandlingen fortsetter.

A. Prøvetaking

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og skal sentrifugeres innen 6 timer etter prøvetaking. Separer plasma eller serum fra de pelleterte røde blodcellene i henhold til produsentens instruksjoner for røret som brukes. Plasma eller serum kan testes på Panther-systemet i et primærrør eller overføres til et sekundærrør som f.eks. Aptima-prøvealikvotrøret. For å få 500 µl reaksjonsvolum er minimum volum av plasma eller serum for primære oppsamlingsrør inntil 1200 µl og for sekundærrør er minimum volum 700 µl. Følgende tabell angir krav til dødvolum for hver type primær- og sekundærrør.

| Rør (størrelse og type) | Dødvolum på Panther |
|---|---|
| Aptima-prøvealikvotrør (SAT) | 0,2 ml |
| 12 x 75 mm | 0,5 ml |
| 13 x 100 mm | 0,5 ml |
| 13 x 100 mm med gel | 0,3 ml |
| 16 x 100 mm med gel | 0,7 ml |

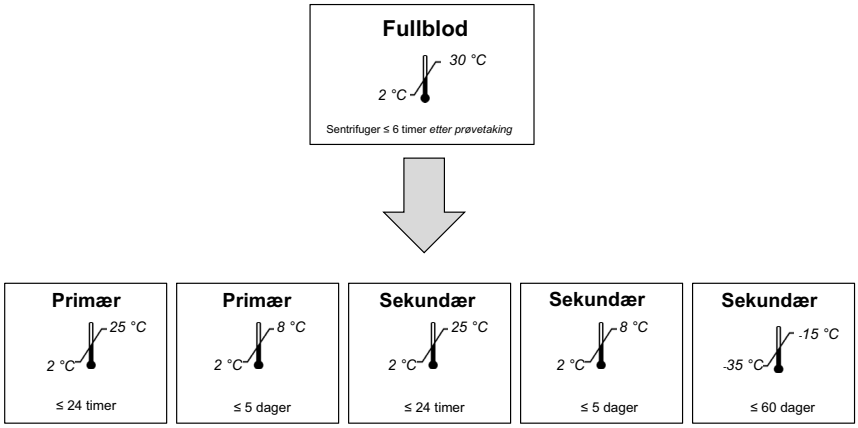
Hvis plasma og serum ikke testes umiddelbart, kan de oppbevares i henhold til spesifikasjonene nedenfor. Hvis de overføres til et sekundærrør, kan plasma eller serum fryses ved -20 °C. Ikke foreta mer enn 3 fryse/tine-sykluser. Ikke frys prøvene i primære innsamlingsrør med EDTA, ACD eller serum.

B. Lagringsbetingelser for prøver

1. EDTA- og ACD-plasmaprøver

   Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og skal sentrifugeres innen 6 timer etter prøvetaking. Plasma kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 25°C i inntil 24 timer,
   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
   - I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

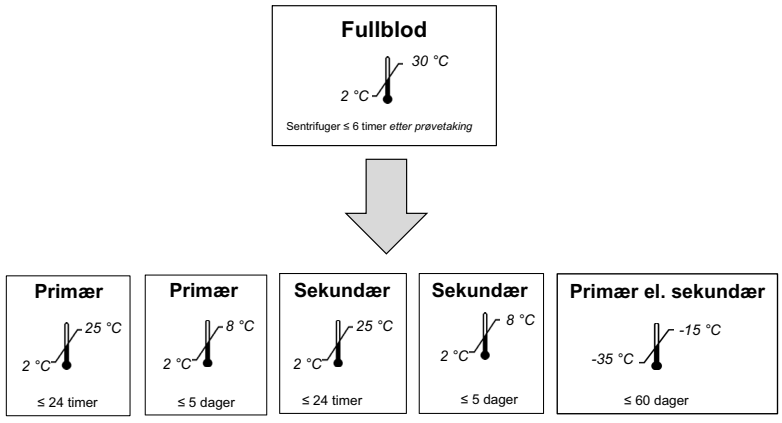



***Figur 1. Lagringsbetingelser for EDTA-/ACD-rør***

2. PPT-prøver

   Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og skal sentrifugeres innen 6 timer etter prøvetaking. Plasma kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 25°C i inntil 24 timer,
   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
   - I det primære prøvetakingsrøret eller sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

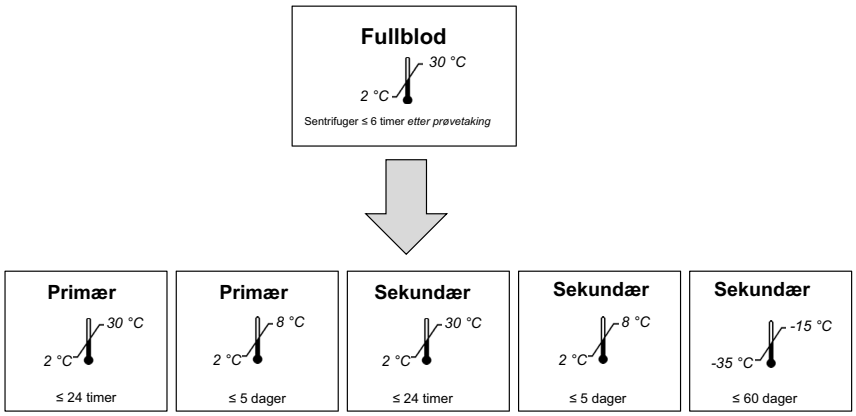



***Figur 2. Lagringsbetingelser for PPT-er***

3. Serumrørprøver

   Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og skal sentrifugeres innen 6 timer etter prøvetaking. Serum kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
   - I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.

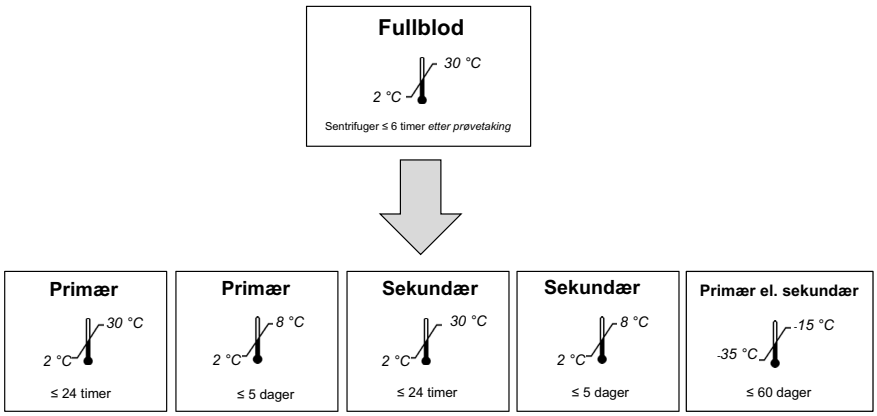



***Figur 3. Lagringsbetingelser for serumrør***

4. SST-prøver

   Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og skal sentrifugeres innen 6 timer etter prøvetaking. Serum kan deretter oppbevares under en av følgende lagringsbetingelser:

   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer,
   - I det primære oppsamlingsrøret eller sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
   - I det primære prøvetakingsrøret eller sekundærrøret ved -20 °C i inntil 60 dager.




***Figur 4. Lagringsforhold for SST-er***

C. Langtids frossen oppbevaring

Plasma- eller serumprøver kan oppbevares ved -65 °C til -70 °C i inntil 60 dager i SAT-er.

D. Fortynning av plasma- og serum-enkeltprøver

Plasma- og serum-enkeltprøver kan fortynnes i SAT eller sekundærrør for testing på Panther-systemet. Se *Testprosedyre for Panther-systemet*, trinn E.5 nedenfor for mer informasjon.

⚠ *Det bør ikke gis noe diagnostisk tolkning til et «Ikke-detektert» resultat for serum- eller plasma-enkeltprøver som er blitt fortynnet. Skaff en ny, ufortynnet enkeltprøve og test på nytt.*

***Merknad:*** *Hvis en enkeltprøve fortynnes, bør den testes umiddelbart etter fortynningen. Ikke frys fortynnede enkeltprøver.*

## Prøver ombord i Panther-systemet

Prøver kan forbli på Panther-systemet uten hetter i inntil 8 timer. Prøvene kan fjernes fra Panther-systemet og testes så lenge den totale tiden ombord ikke overstiger 8 timer før Panther-systemet pipetterer prøven.

## Prøvetransport

Opprettholdlagringsbetingelser for prøvene som beskrevet i *Prøvetaking og oppbevaring*.

***Merknad:*** *Prøvene skal sendes i henhold til gjeldende statlige, internasjonale og regionale transportforskrifter.*

# Panther-system

Reagenser for Aptima HCV Quant Dx-assayet er oppført nedenfor for Panther-systemet. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

## Reagenser og materialer som følger med

**Aptima HCV Quant Dx-assaysett**, 100 tester kat. nr. PRD-03506
(1 assayeske, 1 kalibratorsett og 1 kontrollsett)
Ekstra kalibratorer og kontroller kan bestilles separat. Se de respektive katalognumrene nedenfor.

**Aptima HCV Quant Dx-assayeske**
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

| Symbol | Komponent | Mengde |
|---|---|---|
| **A** | **qHCV-amplifikasjonsreagens**<br>*Ikke-smittefarlige nukleinsyrer tørket i bufret løsning.* | 1 hetteglass |
| **E** | **qHCV-enzymreagens**<br>*Revers transkriptase og RNA-polymerase tørket i HEPES-bufret løsning.* | 1 hetteglass |
| **PRO** | **qHCV-promoterreagens**<br>*Ikke-smittefarlige nukleinsyrer tørket i bufret løsning.* | 1 hetteglass |
| **AR** | **qHCV-amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning**<br>*Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.* | 1 x 7,2 ml |
| **ER** | **qHCV-enzymrekonstitusjonsløsning**<br>*HEPES-bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.* | 1 x 5,8 ml |
| **PROR** | **qHCV-promoterrekonstitusjonsløsning**<br>*Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.* | 1 x 4,5 ml |
| **TCR** | **qHCV-målinnfangingsreagens**<br>*Nukleinsyrer i en bufret saltløsning som inneholder fastfase, ikke-smittefarlige nukleinsyrer og intern kalibrator.* | 1 x 72,0 ml |
| | **Rekonstitusjonskrager** | 3 |
| | **Strekkodeark for hovedparti** | 1 ark |

**Aptima HCV Quant Dx-kalibratorsett** (kat. nr. PRD-03507)
(oppbevares ved -15 °C til -35 °C ved mottak)

| Symbol | Komponent | Mengde |
|---|---|---|
| **PCAL** | **qHCV-positiv kalibrator**<br>*Transkript i bufret løsning.* | 5 x 2,5 ml |
| | **Etikett med kalibratorstrekkode** | — |

**Aptima HCV Quant Dx-kontrollsett** (kat. nr. PRD-03508)
(oppbevares ved -15 °C til -35 °C ved mottak)

| Symbol | Komponent | Mengde |
|---|---|---|
| **NC** | **qHCV-negativ kontroll**<br>*HCV-negativ defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.* | 5 x 0,8 ml |
| **LPC** | **qHCV-lavpositiv kontroll**<br>*Ikke-smittefarlig HCV Armored RNA i defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.* | 5 x 0,8 ml |
| **HPC** | **qHCV-høypositiv kontroll**<br>*Ikke-smittefarlig HCV Armored RNA i defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.* | 5 x 0,8 ml |
| | **Kontrollstrekkodeetikett** | — |

## Materialer som er nødvendige, men leveres separat

***Merknad:*** *Materialer tilgjengelig fra Hologic er oppført med katalognummer, med mindre annet er angitt.*

| Materiale | Kat. nr. |
|---|---|
| Panther™-system | 303095 |
| Panther Fusion™-system | PRD-04172 |
| Panther™ System, Continuous Fluid and Waste (Panther Plus) | PRD-06067 |
| Aptima® HCV Quant Dx-kontrollsett | PRD-03508 |
| Aptima® HCV Quant Dx-kalibratorsett | PRD-03507 |
| Panther-kjøringssett for sanntidsassayer (bare for sanntidsassayer) | PRD-03455 (5000 tester) |
| Aptima®-assayvæskesett (også kjent som universalt væskesett)<br>*inneholder Aptima®-vaskeoppløsning, Aptima®-buffer for deaktiveringsvæske og Aptima®-oljereagens* | 303014 (1000 tester) |
| *Multirørenheter (MTU-er)* | 104772-02 |
| *Panther™ avfallspose-sett* | 902731 |
| *Panther™ avfallsbeholder, deksel* | 504405 |
| Eller Panther™-system-kjøringssett<br>*(når det kjøres ikke-sanntids TMA-assayer parallelt med sanntids TMA-assayer) inneholder MTU-er, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler, autodetekt og assayvæsker* | 303096 (5000 tester) |
| Spisser, 1000 µl, filtrert, væskefølende, ledende og til engangsbruk<br>*Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon.* | 901121 (10612513 Tecan)<br>903031 (10612513 Tecan)<br>MME-04134 (30180117 Tecan)<br>MME-04128 |
| Blekemiddel, 5 % til 8,25% (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning | — |
| Pulverfrie engangshansker | — |
| Ekstra ikke-penetrerbare hetter | 103036A |
| Ekstra reagenshetter<br>*Rekonstitusjonsflasker for amplifikasjons-. enzym- og promoterreagenser*<br>*TCR-flaske* | <br>CL0041 (100 hetter)<br>CL0040 (100 hetter) |
| Plastbelagte overtrekk for laboratoriebenker | — |
| Lofrie kluter | — |
| Pipette | — |
| Spisser | — |
| Alternativer for primære prøverør:<br>*13 mm x 100 mm*<br>*13 mm x 75 mm*<br>*16 mm x 100 mm* | <br>—<br>—<br>— |
| Sentrifuge | — |
| Virvelblander | — |

## Valgfrie materialer

| Materiale | Kat. nr. |
|---|---|
| Alternativer for sekundærrør: | |
| *12 mm x 75 mm* | — |
| *13 mm x 100 mm* | — |
| *16 mm x 100 mm* | — |
| *Aptima prøvealikvotrør (SAT-er) (100-pakning)* | FAB-18184 |
| Transportrørhette (100-pakning)<br>*hette for SAT* | 504415 |
| Aptima®-prøvefortynningsmiddel | PRD-03003 |
| Aptima®-prøvefortynningssett<br>*inneholder prøvefortynningsmiddel, 100 SAT-er og 100 hetter* | PRD-03478 |
| Overføringspipetter | — |
| Kommersielt tilgjengelige paneler | — |
| Vattpinne | — |
| Rørvugge | PRD-03488 |

## Testprosedyre for Panther-systemet

***Merknad:*** *Se Håndbok til Panther-/Panther Fusion-systemet for mer informasjon om prosedyren.*

A. Preparere arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser skal tilberedes. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypokloritt-løsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt og følg deretter opp med avionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn. Dekk til benkeflatene med rene, plastbelagte, absorberende laboratoriebenktrekk.
2. Rengjør en separat arbeidsflate der prøver skal tilberedes. Bruk prosedyren beskrevet ovenfor (trinn A.1).
3. Rengjør eventuelle pipetter. Bruk rengjøringsprosedyrene beskrevet ovenfor (trinn A.1).

B. Kalibrator- og kontrolltilberedning

La kalibratoren og kontrollene nå 15 °C til 30 °C før behandling slik:

1. Fjern kalibratoren og kontrollene fra oppbevaringen (-15 °C til -35 °C) og la dem tine ved 15 °C til 30 °C. Under tiningen skal hvert rør vendes forsiktig for å oppnå grundig blanding. Sørg for at rørinnholdet er fullstendig tint før bruk.

   **Alternativ.** Kalibrator- og kontrollrør kan plasseres på en rørvugge for å blande grundig. Sørg for at rørinnholdet er fullstendig tint før bruk.

   ***Merknad:*** *Unngå å danne for mye skum når du snur kalibrator og kontroller. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningsfunksjon.*
2. Når rørinnholdet er tint, tørkes utsiden på røret med en ren, tørr engangsklut.
3. For å hindre kontaminasjon skal rørene ikke åpnes på dette tidspunkt.

C. Reagensrekonstitusjon/-tilberedning av et nytt sett

***Merknad:*** *Rekonstitusjon av reagenser bør utføres før du starter arbeidet på Panther-systemet.*

1. Utfør følgende for å tilberede målinnfangingsreagens (TCR):

a. Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C). Kontroller partinummeret på TCR-flasken for å påse at det samsvarer med partinummeret på strekkodearket for hovedpartiet.

b. Rist TCR-flasken straks kraftig 10 ganger. La TCR-flasken forbli ved 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter. I denne perioden skal TCR-flasken virvles og snus minst hvert 10. minutt.

**Alternativ.** TCR-flasken kan tilberedes på en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C) og rist umiddelbart grundig 10 ganger. Sett TCR-flasken på en rørvugge og la TCR stå i 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter.

c. Sørg for at alt bunnfall er i løsningen og at de magnetiske partiklene er oppslemmet før bruk.

2. Gjør følgende for å rekonstituere amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser:

a. Fjern de frysetørkede reagensene og tilsvarende rekonstitusjonsløsninger fra oppbevaring (2 °C til 8 °C). Koble hver rekonstitusjonsløsning med sin frysetørkede reagens.

b. Sørg for at rekonstitusjonsløsningen og den frysetørkede reagensen har samsvarende etikettfarger. Kontroller partinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.

i. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens ved å fjerne metallforseglingen og gummistopperen.

ii. Sett enden på rekonstitusjonskragen (svart) med spor godt inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 1).

iii. Åpne den samsvarende rekonstitusjonsflasken, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.

iv. Sett flasken med rekonstitusjonsløsning på en stabil flate (for eksempel en benk). Deretter snur du hetteglasset med frysetørket reagens over flasken med rekonstitusjonsløsning før du setter kragen godt på flasken med rekonstitusjonsløsning (Figur 5, trinn 2).

v. Snu de monterte flaskene langsomt (hetteglass festet til flasken med løsning) for å la løsningen tømmes inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 3).

vi. Ta opp de monterte flaskene, og virvle de monterte flaskene i minst 10 sekunder (Figur 5, trinn 4).

vii. Vent i minst 30 minutter for å la den frysetørkede reagensen blandes med løsningen.

viii. Når den frysetørkede reagensen er blandet med løsningen, virvles de monterte flaskene i minst 10 sekunder og deretter vugges løsningen i hetteglasset frem og tilbake for å blande grundig.

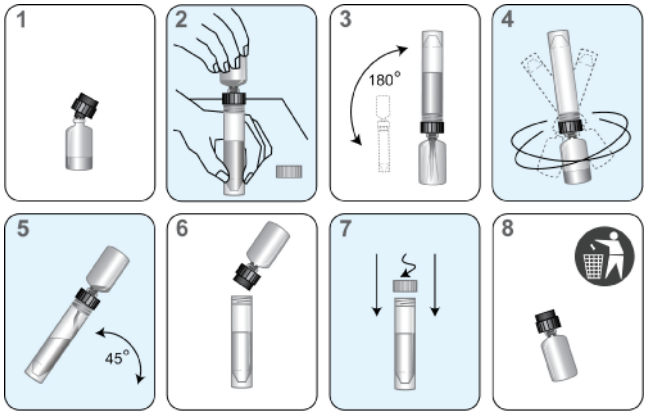
c. Vipp de monterte flaskene igjen sakte slik at hele løsningen renner tilbake inn i flasken med rekonstitusjonsløsning (Figur 5, trinn 5).

d. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 5, trinn 6).

e. Sett hetten på flasken. Noter initialene til operatøren og rekonstitusjonsdatoen på etiketten (Figur 5, trinn 7).

f. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 5, trinn 8).

***Advarsel:*** *Unngå å lage mye skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningsfunksjon.*




***Figur 5. Reagensrekonstitusjonsprosess***

D. Reagenstilberedning av tidligere tilberedte reagenser

1. Fjern de tidligere tilberedte reagensene fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C).
2. Tidligere tilberedt amplifikasjons-, enzym-, promoterreagenser og TCR skal nå 15 °C til 30 °C før assayet startes.
3. For tidligere tilberedt TCR utfør trinn C.1 ovenfor før du laster inn på systemet.
4. Virvle og snu amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser for å blande grundig før de settes inn i systemet. Unngå å lage mye skum når reagensene snus.

   **Alternativ:** De tidligere klargjorte reagensene kan prepareres på en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Ta reagensene ut av oppbevaring (2 °C til 8 °C). Sett reagensene på en rørvugge og la stå i 15 °C til 30 °C for oppvarming i minst 30 minutter.
5. Ikke fyll reagenser helt opp. Panther-systemet vil gjenkjenne og avvise flasker som har blitt overfylt.

E. Håndtering av enkeltprøver

1. Sørg for at prosesserte enkeltprøver i primærrør eller ufortynnede enkeltprøver i sekundærrør er oppbevart i henhold til *Prøvetaking og oppbevaring*.
2. Sørg for at frosne prøver er fullstendig tint. Virvelbland de tinte enkeltprøvene i 3 til 5 sekunder for å blande grundig.
3. La prøvene nå 15 °C til 30 °C før prosessering. Se *Prøver ombord i Panther-systemet* for ytterligere ombordinformasjon.
4. Påse at hvert primære oppsamlingsrør inneholder inntil 1200 µl enkeltprøve, eller at hvert SAT inneholder minst 700 µl enkeltprøve. Se tabellen i *Prøvetaking* for å finne krav til dødvolum for hver type primær- og sekundærrør. Hvis det er nødvendig å fortynne enkeltprøven, se trinn E.5 nedenfor for mer informasjon.
5. Fortynn en plasma- eller serumprøve 1:3 i et SAT eller 1:100 i et sekundærrør.

   En enkeltprøve kan fortynnes i et sekundærrør for å testes i Panther-systemet.

⚠ *Det bør ikke gis noe diagnostisk tolkning til et «Ikke-detektert» resultat for serum- eller plasma-enkeltprøver som er blitt fortynnet. Skaff en ny, ufortynnet enkeltprøve og test på nytt.*

***Merknad:*** *Hvis en enkeltprøve fortynnes, må den testes umiddelbart etter fortynningen.*

a. Fortynning av enkeltprøver med lite volum

Volumet på enkeltprøvene kan økes til påkrevd minimum volum (700 µl) med Aptima-prøvefortynningsmiddel. Enkeltprøver på minst 240 µl kan fortynnes med to deler prøvefortynningsmiddel (1:3) slik:

i. Plasser 240 µl enkeltprøve i SAT.

ii. Tilsett 480 µl Aptima-prøvefortynningsmiddel.

iii. Sett hette på røret.

iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:3, kan testes med 1:3-alternativet på Panther-systemet (se *Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet* for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved bruk av fortynningsfaktoren. Disse enkeltprøvene blir flagget som fortynnede enkeltprøver.

b. Fortynning av høytiter-enkeltprøver

Hvis resultatene av en prøve ligger over den øvre grensen for kvantifisering (ULoQ), kan den fortynnes med 99 deler Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100) på følgende vis:

i. Legg 30 µl enkeltprøve i SAT eller et sekundærrør.

ii. Tilsett 2970 µl Aptima-prøvefortynningsmiddel.

iii. Sett hette på røret.

iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:100, kan testes med 1:100-alternativet på Panther-systemet (se *Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet* for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved bruk av fortynningsfaktoren. Disse enkeltprøvene blir flagget som fortynnede enkeltprøver.

***Merknad:*** *Resultater rapporteres med vitenskapelig notasjon for fortynnede enkeltprøver der den ufortynnede konsentrasjonen var større enn ULoQ.*

6. Rett før prøvene settes inn i prøvestativet, sentrifuger hver prøve ved 1000 til 3000*g* i 10 minutter. Ikke fjern hettene. Bobler i røret vil påvirke Panther-systemets nivågjenkjenningsfunksjon.

Se *Klargjøring av systemet* trinn F.2 nedenfor for informasjon om innsetting i stativet og fjerning av hettene.

F. Klargjøring av systemet

1. Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet* og *Prosedyremerknader.* Sørg for at det brukes reagensstativ med riktige størrelser og TCR-adaptere.
2. Sett prøvene inn på prøvestativet. Utfør følgende trinn for hvert prøverør (enkeltprøve, og når nødvendig, kalibrator og kontroller):
   a. Løsne en prøverørshette, men ikke fjern den ennå.

   ***Merknad:*** *Vær spesielt forsiktig for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler. Løsne hettene på prøvene forsiktig.*

   b. Sett prøverørene inn på prøvestativet.

   c. Gjenta trinn 2.a og 2.b for hver gjenværende prøve.

d. Når prøvene er satt inn i prøvestativet, fjernes og kastes hver prøverørshette på ett prøvestativ. For å unngå kontaminasjon skal en hette ikke føres over noen andre prøvestativer eller prøverør.

e. Om nødvendig brukes en ny overføringspipette til engangsbruk for å fjerne bobler eller skum.

f. Når den siste hetten er fjernet, settes prøvestativet inn i en prøveskuff.

***Merknad:*** *Dersom andre assayer og prøvetyper kjøres samtidig, skal prøveholderen festes før prøvestativet settes inn i prøveskuffen.*

g. Gjenta trinn 2.a til 2.f for neste prøvestativ.

## Prosedyremerknader

A. Kalibratorer og kontroller

1. Rør med qHCV-positiv kalibrator, qHCV-lavpositiv kontroll, qHCV-høypositiv kontroll eller qHCV-negativ kontroll kan settes inn i en hvilken som helst posisjon i prøvestativet og i en hvilken som helst prøveskuffbane på Panther-systemet. Prøvepipetteringen vil begynne når en av disse to forholdene er oppfylt:
   a. Kalibratoren og kontrollene behandles for tiden av systemet.
   b. Gyldige resultater for kalibratoren og kontrollene er registrert på systemet.
2. Når kalibratoren og kontrollrørene har blitt pipettert og blir behandlet for Aptima HCV Quant Dx-assayreagenssettet, kan enkeltprøvene bli testet med det tilknyttede, rekonstituerte settet i opp til 24 timer **med mindre:**
   a. Kalibratorresultatene eller kontrollresultatene er ugyldige.
   b. Det tilknyttede assayreagenssettet er fjernet fra systemet.
   c. Det tilknyttede assayreagenssettet har overskredet stabilitetsgrensene.
3. Kalibratoren og hvert kontrollrør kan brukes én gang. Forsøk på å bruke røret mer enn én gang kan føre til prosesseringsfeil.

B. Hansker

Som ved alle reagenssystemer kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpnede rør. Pulverfrie hansker anbefales.

# Kvalitetskontroll

En kjøring eller et prøveresultat kan ugyldiggjøres av en operatør hvis tekniske, operatørbaserte eller instrumentbaserte vanskeligheter observeres ved utførelsen av assayet og dokumenteres. I dette tilfellet må enkeltprøvene testes på nytt.

## Assaykalibrering

En assaykalibrering må fullføres for å generere gyldige resultater. En enkel positiv kalibrator kjøres tre ganger hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kalibreringen gyldig i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kalibrering er nødvendig. Operatøren skanner en kalibreringskoeffisient som finnes på strekkodearket for hovedpartiet som følger med hvert reagenssett.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av kalibratoren automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis færre enn to kalibratorreplikater er gyldige, ugyldiggjør programvaren automatisk kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en ny tilberedt kalibrator og nye tilberedte kontroller.

## Negative og positive kontroller

For å generere gyldige resultater må et sett med assaykontroller testes. Ett replikat av den negative kontrollen, den lavpositive kontrollen og den høypositive kontrollen må testes hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kontrollene gyldige i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kontroller er påkrevd.

Under prosesseringen blir kriteriene for godkjenning av kontroller automatisk verifisert av programmet på Panther-systemet. For å generere gyldige resultater må den negative kontrollen gi resultatet «Ikke-detektert» og de positive kontrollene må gi resultater innen forhåndsdefinerte parametere (nominelt LPC-mål: 2,36 $\log_{10}$ IU/ml, nominelt HPC-mål: 5,36 $\log_{10}$ IU/ml). Hvis noen av kontrollene har et ugyldig resultat, vil programmet automatisk ugyldiggjøre kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en ny tilberedt kalibrator og nye tilberedte kontroller.

## Intern kalibrator / intern kontroll

Hver prøve inneholder en intern kalibrator / intern kontroll (IC). Under prosesseringen blir IC-akseptkriteriene automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis et IC-resultat er ugyldig, blir prøveresultatet ugyldiggjort. Hver prøve med et ugyldig IC-resultat skal testes på nytt for å få et gyldig resultat.

Programvaren til Panther-systemet er designet for nøyaktig verifisering av prosesser når prosedyrene utføres i henhold til instruksjonene i dette pakningsvedlegget og *Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet*.

# Tolkning av resultater

Panther-systemet bestemmer automatisk konsentrasjonen av HCV RNA i enkeltprøver og kontroller ved å sammenligne resultatene med en kalibreringskurve. HCV RNA-konsentrasjoner rapporteres i IU/ml og $log_{10}$ IU/ml. Tolkningen av resultatene står i Tabell 1. Hvis 1:3 eller 1:100 fortynningen brukes for å fortynne enkeltprøver, beregner Panther-systemet automatisk HCV RNA-konsentrasjonen til den ufortynnede enkeltprøven ved å multiplisere den fortynnede konsentrasjonen med fortynningsfaktoren, og fortynnede enkeltprøver flagges som fortynnet.

***Merknad:*** *For fortynnede enkeltprøver kan det genereres resultater som står oppført som «Ikke-detektert» eller «< 10-detektert», hvis man fortynner en enkeltprøve med en konsentrasjon over, men nærme LoD eller LLoQ (deteksjonsgrense eller nedre kvantifiseringsgrense). Det anbefales å samle inn og teste en annen ufortynnet enkeltprøve hvis et kvantitativt resultat ikke oppnås.*

Panther-systemet utgir ikke noe kvalitativt resultat (det vil si «Reaktiv» eller «Ikke-reaktiv») til diagnostisk bruk. Operatøren må gi den rapporterte HCV RNA-konsentrasjonen en kvalitativ tolkning (Tabell 1). Enkeltprøver med resultater som er oppført som «Ikke-detektert», er ikke-reaktive for HCV RNA. Enkeltprøver med resultater oppført som «< 10 detektert», med resultater oppført innenfor det lineære området, og > 100 000 000 (øvre kvantifiseringsgrense) indikerer at HCV RNA ble detektert og at disse prøvene er reaktive for HCV RNA.

*Tabell 1: Tolkning av resultater _*

| Rapportert Aptima HCV Quant Dx-assayresultat | | HCV RNA-konsentrasjonstolkning | Brukerens diagnostiske kvalitative tolkning[a] |
|---|---|---|---|
| IU/ml | $Log_{10}$ Verdi[b] | | |
| Ikke-detektert | Ikke-detektert | HCV RNA ikke-detektert. | Ikke-reaktiv for HCV RNA |
| < 10 detektert | < 1,00 | HCV RNA er detektert, men med et nivå under LLoQ | Reaktiv for HCV RNA |
| 10 til 100 000 000 | 1,00 til 8,00 | HCV RNA-konsentrasjonen ligger innenfor det lineære området på 10 til 100 000 000 IU/ml | Reaktiv for HCV RNA |
| > 100 000 000 | > 8,00 | HCV RNA-konsentrasjonen er over ULoQ | Reaktiv for HCV RNA |
| Ugyldig[c] | Ugyldig[c] | Det var en feil i genereringen av resultatet. Prøven bør testes på nytt | Ugyldig |

[a] Det er mulig å gi en diagnostisk tolkning til serum- eller plasma-enkeltprøver som ikke har blitt fortynnet.
[b] Verdien blir avkortet til to desimalplasser.
[c] Ugyldige resultater vises med blåfarget skrift.

Akseptkriteriet for hver Aptima HCV Quant Dx-assaykontroll er skissert i Tabell 2.

***Merk:*** *Gjenopprettingsområdet angitt nedenfor varierer avhengig av verdien som er tildelt hvert spesifikke parti. Se den tildelte konsentrasjonen angitt på kontrollstrekkodearket som følger med hver Kontroll-eske.*

*Tabell 2: Akseptkriterier for gjenopprettingsområdet for Aptima HCV Quant Dx-assaykontroller*

| Komponent | Gjenvinningsområde for gyldige kjøringer |
|---|---|
| Negativ kontroll | I/R |
| Lavpositiv kontroll | +/- 0,5 $log_{10}$ IU/mL |
| Høypositiv kontroll | +/- 0,5 $log_{10}$ IU/mL |

# Begrensninger

A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget, kan dette føre til feil resultater.

B. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og behandling.

C. Selv om det er sjeldent, kan mutasjoner innen høykonserverte regioner i virusgenomet dekket av primere og/eller prober i Aptima HCV Quant Dx-assayet, føre til at viruset ikke detekteres.

# Analytisk ytelse

## Deteksjonsgrense (LoD) ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard

Deteksjonsgrensen (LoD) i assayet er definert som konsentrasjonen av HCV RNA som detekteres ved 95 % eller større sannsynlighet i henhold til CLSI EP17-A2.[18]

LoD ble bestemt ved å teste paneler bestående av WHOs 2. internasjonale standard for hepatitt C virus RNA (NIBSC 96/798 genotype 1) fortynnet i HCV-negativt humant EDTA-plasma og -serum. Minimum 36 replikater av hver fortynning ble testet med hvert av de tre reagenspartiene, som gir minimum 108 replikater per fortynning. Probit-analysen ble utført for å generere de predikerte deteksjonsgrensene. LoD-verdiene er resultatene fra reagenspartiet med høyeste predikert deteksjonsgrense. 95 %-LoD for Aptima HCV Quant Dx-assayet med bruk av WHOs 2. internasjonale standard er 4,3 IU/ml for plasma og 3,9 IU/ml for serum.

## Deteksjonsgrense på tvers av HCV-genotyper

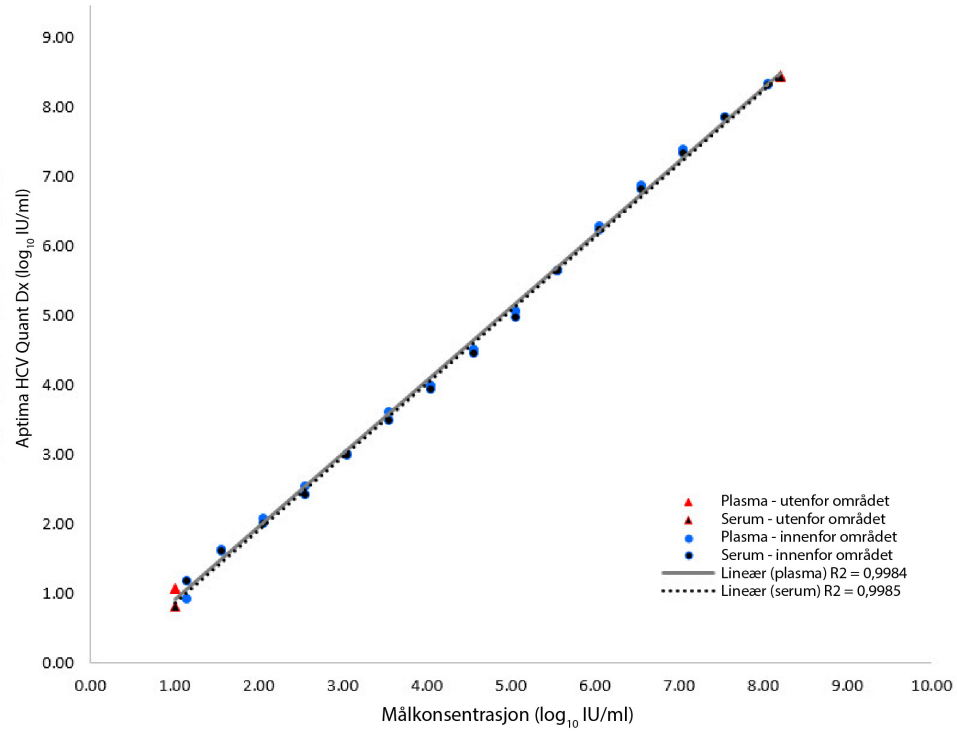
LoD ble bestemt ved å teste fortynninger av HCV-positive kliniske enkeltprøver for genotypene 1, 2, 3, 4, 5 og 6 i HCV-negativt humant plasma og serum. Konsentrasjonene ble bestemt med et godkjent assay. Minimum 20 replikater av hvert panel ble testet med hvert av de tre reagenspartiene, som gir minimum 60 replikater per panelmedlem. Probit-analysen ble utført for å generere de predikerte 95 %-deteksjonsgrensene. LoD-verdiene vist i Tabell 3 er resultater fra reagenspartiet med høyeste predikert deteksjonsgrense.

*Tabell 3: Deteksjonsgrense på tvers av HCV-genotyper med kliniske prøver*

| Genotype | Predikert deteksjonsgrense | Konsentrasjon (IU/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 |

## Lineært område

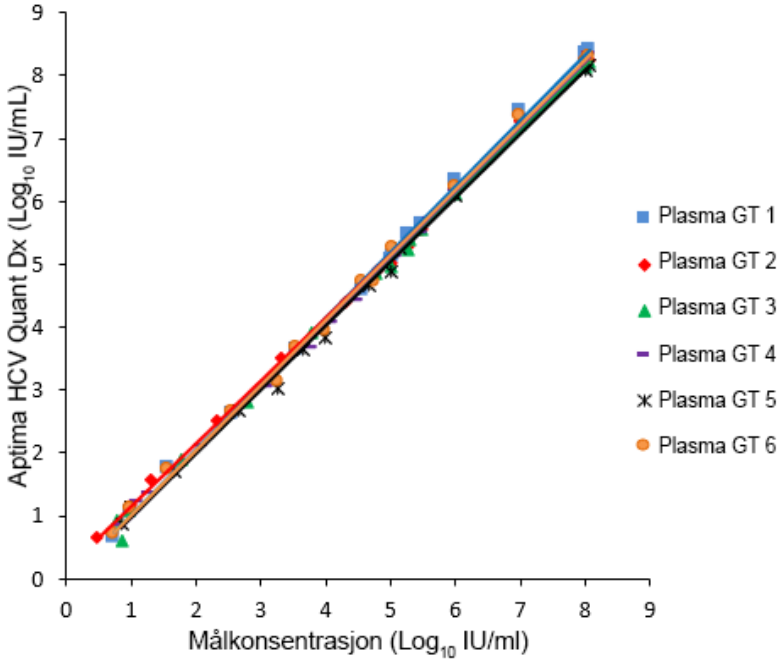
Det lineære området ble fastslått ved å teste paneler med HCV 1a Armored RNA (aRNA) fortynnet i HCV-negativt humant plasma og serum iht. CLSI EP06-A.[19] Panelene hadde en konsentrasjon fra 1,0 $log_{10}$ IU/ml til 8,2 $log_{10}$ IU/ml. Aptima HCV Quant Dx-assayet viste linearitet på tvers av testområdet med en øvre kvantifiseringsgrense (ULoQ) på 8,0 $log_{10}$ IU/ml, som vist i Figur 6.



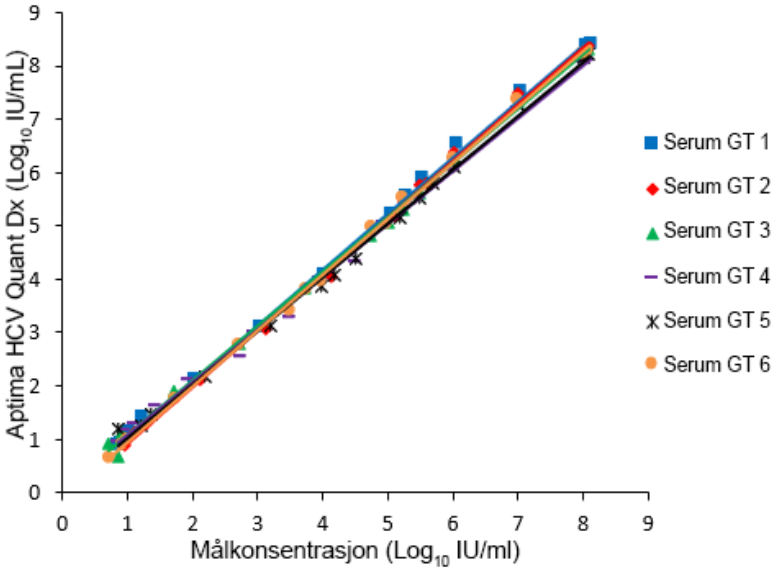

***Figur 6. Linearitet i plasma og serum***

## Linearitet på tvers av HCV-genotyper

Lineariteten og det lineære området til HCV genotype 1 til 6 (1a for plasma og 1b for serum) ble fastslått ved å teste individuelle fortynnede klinisk positive tester, én for hver HCV-genotype for den nedre grensen til assayet, og kombinert med aRNA (HCV 1a) for den øvre grensen til assayet (over 100 000 IU/ml). Fortynninger i både negativt humant plasma og serum ble testet for alle genotyper. Linearitet ble påvist for alle seks genotyper på tvers av det testede området, som vist i Figur 7 for plasma og Figur 8 for serum.




*Figur 7. Lineært område og linearitet (plasma)*




*Figur 8. Lineært område og linearitet (serum)*

## Nedre kvantifiseringsgrense ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard

Den nedre kvantifiseringsgrensen (LLoQ) er definert som den laveste konsentrasjonen hvor HCV RNA kvantifiseres pålitelig innen en total feil, iht. CLSI EP17-A2.[18] Total feil ble estimert med to metoder: Total analyseringsfeil (TAE) = |bias| + 2SD, og total feil (TE) = SQRT(2) x 2SD. For å sikre nøyaktighet og presisjon i målingene ble total feil i Aptima HCV Quant Dx-assayet innstilt på 1 $\log_{10}$ IU/ml (dvs. ved LLoQ er differansen mellom to målinger på mer enn 1 $\log_{10}$ IU/ml statistisk signifikant).

LLoQ ble bestemt ved å teste paneler bestående av WHOs 2. internasjonale standard for hepatitt C virus RNA (NIBSC 96/798 genotype 1) fortynnet i HCV-negativt humant plasma og serum. Trettiseks (36) replikater av hver fortynning ble testet med hvert av de tre reagenspartiene, som gir minst 108 replikater per fortynning. Resultatene fra reagenspartiet med den høyeste konsentrasjonen som var lik eller høyere enn LoD og som tilfredsstiller TE- og TAE-kravene, vises i Tabell 4 for plasma og Tabell 5 for serum. LLoQ for WHOs 2. Internasjonale standard var 7 IU/ml (0,82 $\log_{10}$ IU/ml) for plasma, og 9 IU/ml (0,93 $\log_{10}$ IU/ml) for serum, som oppsummert i Tabell 6. LLoQ ble fastslått på tvers av genotyper (se *Bestemmelse av den nedre kvantifiseringsgrensen (LLoQ) på tvers av HCV-genotyper*). Disse genotypedataene etablerer den samlede LLoQ for assayet som 10 IU/ml.

*Tabell 4: LLoQ ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard for HCV-fortynnet i plasma*

| Reagensparti | Aptima HCV Quant Dx | Aptima HCV Quant Dx | SD | Bias | Beregnet TE | Beregnet TAE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/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=standardavvik

*Tabell 5: LLoQ ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard for HCV-fortynnet i serum*

| Reagensparti | Aptima HCV Quant Dx | Aptima HCV Quant Dx | SD | Bias | Beregnet TE | Beregnet TAE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/ml) | ($\log_{10}$ IU/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=standardavvik

*Tabell 6: Sammendrag LLoQ ved bruk av WHOs 2. internasjonale standard for HCV*

| Reagensparti | Plasma LLoQ | | Serum LLoQ | |
|---|---|---|---|---|
| | IU/ml | $log_{10}$ IU/ml | IU/ml | $log_{10}$ IU/ml |
| 1 | 5 | 0,73 | 8 | 0,93 |
| 2 | 7 | 0,82 | 8 | 0,89 |
| 3 | 6 | 0,76 | 5 | 0,71 |

## Bestemmelse av den nedre kvantifiseringsgrensen (LLoQ) på tvers av HCV-genotyper

LLoQ ble bestemt ved å teste fortynninger av HCV-positive kliniske enkeltprøver for genotypene 1, 2, 3, 4, 5 og 6 i HCV-negativt humant plasma og serum. Tildeling av konsentrasjonen til kliniske enkeltprøver ble bestemt med et komparatorassay. Trettiseks (36) replikater av hvert panel ble testet med hvert av de tre reagenspartiene, som gir minst 108 replikater per panelmedlem. Resultatene fra reagenspartiet med den høyeste konsentrasjonen som var lik eller høyere enn LoD og som tilfredsstiller TE- og TAE-kravene, beregnet iht. CLSI EP 17-A2,[18] vises i Tabell 7 for plasma og Tabell 8 for serum. Kun ett resultat som var større eller mindre enn LLoQ per genotype, rapporteres i Tabell 7 og Tabell 8 nedenfor, fordi disse resultatene gjenspeiler forventet LLoQ mest. LLoQ for genotype 1 til 6 i plasma og serum er oppsummert i Tabell 9. Genotype 6 hadde høyeste LLoQ for serum med 10 IU/ml. Dette etablerte den samlede LLoQ for assayet som 10 IU/ml.

*Tabell 7: Bestemmelse av LLoQ på tvers av genotyper i plasma*

| Genotype | Aptima HCV Quant Dx[a] (IU/ml) | Aptima HCV Quant Dx[a] ($log_{10}$ IU/ml) | SD ($log_{10}$ IU/ml) | Bias ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TE ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TAE ($log_{10}$ IU/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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=standardavvik

[a]Flere nivåer ble kjørt, men disse dataene er ikke rapportert i tabellen.

*Tabell 8: Bestemmelse av LLoQ på tvers av genotyper i serum*

| Genotype | Aptima HCV Quant Dx[a] (IU/ml) | Aptima HCV Quant Dx[a] ($log_{10}$ IU/ml) | SD ($log_{10}$ IU/ml) | Bias ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TE ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TAE ($log_{10}$ IU/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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=standardavvik

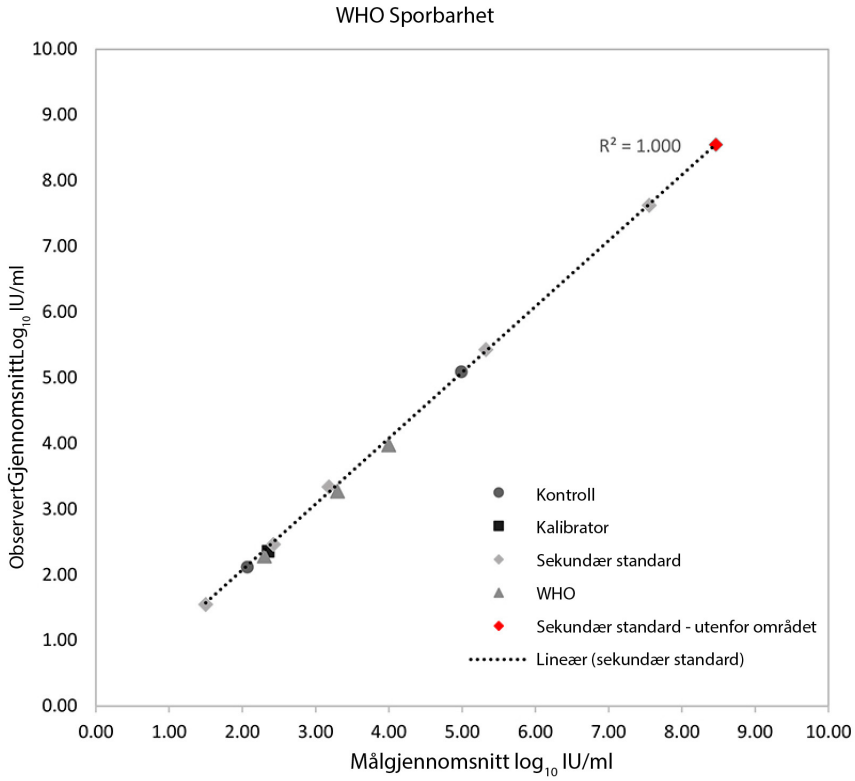
[a]Flere nivåer ble kjørt, men disse dataene er ikke rapportert i tabellen.

*Tabell 9: Sammendrag av LLoQ på tvers av genotyper i plasma og serum*

| HCV genotype | Plasma LLoQ | | Serum LLoQ | |
|---|---|---|---|---|
| | IU/ml | $log_{10}$ IU/ml | IU/ml | $log_{10}$ IU/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 |

## Sporbarhet til WHO-standarden

En rekke med sekundære standarder med kjente konsentrasjoner ble brukt under hele produktutviklingen og produktproduksjonen for å etablere sporbarhet til WHO-standarden. Konsentrasjonene som ble testet med HCV WHO-standarden var mellom 4,00 og 2,30 $\log_{10}$ IU/ml, de sekundære standarder hadde en konsentrasjon fra 1,50 til 8,46 $\log_{10}$ IU/ml. Aptima HCV Quant Dx-assaykontrollene og -kalibratorene ble også testet sammen med de sekundære standardene og WHO-standarden. Alle panelene hadde lignende resultater, og de var fordelt lineært på tvers av assayets lineære område som vist i Figur 9.




***Figur 9. Sporbarhet mellom 2. HCV WHO-standard målkonsentrasjoner og observert konsentrasjon fra Aptima HCV Quant Dx-assayet***

## Presisjon

Aptima HCV Quant Dx-presisjonspanelet ble bygget ved å fortynne HCV-positivt klinisk plasma og HCV 1a aRNA i HCV-negativt klinisk plasma (de to høyeste panelmedlemmene var aRNA). Sju positive panelmedlemmer strakk seg over assayområdet (1,86 $log_{10}$ IU/ml til 7,68 $log_{10}$ IU/ml) og ble testet i tre replikater per kjøring av én operatør ved bruk av ett pilotparti med reagenser på ett Panther-system i løpet av 21 dager, to kjøringer per dag.

Tabell 10 viser presisjonen til assayresultater (i $log_{10}$ IU/ml) mellom kjøringer, innen kjøringer og totalt. Total variabilitet var ≤ 0,14 på tvers av alle panelmedlemmene, hovedsakelig på grunn av variabilitet innenfor kjøringer (dvs. tilfeldig feil).

*Tabell 10: Presisjon i Aptima HCV Quant Dx-assayet*

| N | Gj.sn. konsentrasjon (IU/ml) | Gj.sn. konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) | Inter-dag SD | Inter-kjøring SD | Intra-kjøring SD | Samlet 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=standardavvik

[a] Antall gyldige resultater innenfor det lineære området i assayet.

**Merknad:** Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negativ, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. SD vises som 0,00 når dette skjer.

## Mulige interfererende stoffer

Påvirkeligheten av Aptima HCV Quant Dx-assayet for interferens ved forhøyede nivåer av endogene stoffer eller av legemidler ofte foreskrevet for HCV-infiserte personer, ble evaluert. HCV-negative plasmaprøver og prøver tilsatt HCV til konsentrasjoner på omtrent 15 IU/ml (1,2 $log_{10}$ IU/ml) og 1995 IU/ml (3,3 $log_{10}$ IU/ml) med HCV RNA ble testet.

Ingen interferens i assayytelsen ble observert ved tilstedeværelse av albumin (90 mg/ml), hemoglobin (5 mg/ml), triglyserider (30 mg/ml) eller ukonjugert bilirubin (0,2 mg/ml).

Kliniske plasma-enkeltprøver fra pasienter med forhøyede nivåer av definerte stoffer eller fra pasienter med sykdommer, ti prøver av hvert stoff, oppført i Tabell 11, ble testet med Aptima HCV Quant Dx-assayet. Ingen interferens i assayytelsen ble observert.

*Tabell 11: Testede kliniske prøvetyper*

| | Kliniske prøvetyper |
|---|---|
| **1** | Revmatoid faktor (RF) |
| **2** | Antinukleært antistoff (ANA) |
| **3** | Anti-Jo-1 antistoff (JO-1) |
| **4** | Systemisk lupus erythematosus (SLE) |
| **5** | Revmatoid artritt (RA) |
| **6** | Multippel sklerose (MS) |
| **7** | Hyperglobulinemi |
| **8** | Forhøyet alaninaminotransferase (ALT) |
| **9** | Forhøyet aspartataminotransferase (AST) |
| **10** | Alkoholisk levercirrhose (AC) |
| **11** | Multippel myelom (MM) |
| **12** | Lipemisk (forhøyet lipid) |
| **13** | Ikterisk (forhøyet bilirubin) |
| **14** | Hemolysert (forhøyet hemoglobin) |
| **15** | Forhøyet proteinalbumin |
| **16** | HBV-antistoffer |
| **17** | HIV-1-antistoffer |
| **18** | HIV-2-antistoffer |

Ingen interferens i assayytelsen ble observert tilstedeværelse av de eksogene stoffene oppført i Tabell 12, ved konsentrasjoner på minst tre ganger $C_{maks}$ (humant plasma).

*Tabell 12: Eksogene stoffer*

| Eksogen stoffgruppe | Eksogene stoffer testet |
|---|---|
| **1** | Telaprevir, klaritromycin, interferon alfa-2a, dolutegravir, azitromycin |
| **2** | Simeprevir, sofosbuvir |
| **3** | Efavirenz, boceprevir, pegylert interferon alfa-2b, emtricitabin, raltegravir, amoxicillin |
| **4** | Abakavirsulfat, ribavirin, dasabuvir, rilpivirin, rifampin/rifampicin |
| **5** | Lopinavir, tenofovir, lamivudin, valganciclovir |
| **6** | Heparin, EDTA, natriumcitrat |

## Ytelse med HCV-negative prøver

Spesifisiteten ble bestemt med 198 ferske og 538 frosne HCV-negative kliniske enkeltprøver. Tilsammen 370 plasma- og 366 serumprøver ble bekreftet å være HCV-negative ved bruk av godkjente assayer. Spesifisiteten ble beregnet som prosentandel av HCV-negative prøver med resultatene «Ikke-detektert». Ingen HCV RNA ble detektert i de 736 prøvene. Spesifisiteten var 100 % (736/736, 95 %-KI: 99,6 -100 %).

*Tabell 13: Ytelse i HCV-negative kliniske plasma- og serumprøver*

| | Ferskt plasma | Frosset plasma | Plasma Samlet | Ferskt serum | Frosset serum | Serum Samlet | Kombinert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gyldige replikater (n) | 100 | 270 | 370 | 98 | 268 | 366 | 736 |
| Ikke-detektert | 100 | 270 | 370 | 98 | 268 | 366 | 736 |
| **Spesifisitet (95 %-KI)** | 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) |

KI=konfidensintervall

## Analytisk spesifisitet

Potensiell kryssreaktivitet med patogenene oppført i Tabell 14 ble evaluert i HCV-negativt humant plasma ved tilstedeværelse eller fravær av 15 IU/ml (1,2 $\log_{10}$ IU/ml) og 1995 IU/ml (3,3 $\log_{10}$ IU/ml) HCV. Ingen kryssreaktivitet ble observert. Ingen interferens ble observert ved tilstedeværelse av patogenene.

*Tabell 14: Patogener testet for analytisk spesifisitet*

| Patogen | Konsentrasjon | |
|---|---|---|
| Hepatitt A-virus | 100 000 | kopier/ml |
| Hepatitt B-virus (HBV) | 100 000 | IU/ml[a] |
| Hepatitt G-virus | 1 470 | genom/ml |
| HIV-1 | 100 000 | kopier/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 | kopier/ml |
| Humant herpesvirus 8 | 2 667 | TCID50 U/ml[c] |
| Humant T-celle lymfotropisk virus type 1 (HTLV-1) | 100 000 | vp/ml[d] |
| Humant T-celle lymfotropisk virus type 2 (HTLV-2) | 100 000 | vp/ml |
| Parvovirus B19 | 100 000 | IU/ml |
| Vestnilvirus | 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-Barr-virus | 100 000 | kopier/ml |
| Rubella-virus | 100 000 | PFU/ml |
| Humant papillomavirus | 100 000 | celler/ml |
| Adenovirus type 5 | 100 000 | TCID50 U/ml |
| Influensa A-virus | 100 000 | TCID50 U/ml |
| Japansk encefalittvirus | IR | IR |
| St. Louis encefalittvirus | IR | IR |
| Murray Valley encefalittvirus | 2 643 | LD50/ml[e] |
| Gulfebervirus | 100 000 | celler/ml |

| Patogen | Konsentrasjon | |
|---|---|---|
| *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]IU/ml = Internasjonale enheter per ml
[b]PFU/ml = Plakkdannende enheter per ml
[c]TCID50 U/ml = Vevskultur infektive doseenheter per ml
[d]vp/ml = Virale partikler per ml
[e]LD50/ml = Dødelig dose per ml
[f]CFU/ml = Kolonidannende enheter per ml
[g]IFU/ml = Inklusjonsdannende enheter per ml

## Kliniske prøver som inneholder andre virus enn HCV

Patogenene som står oppført i Tabell 15, ble evaluert ved å skaffe individuelle naturlig infiserte kliniske enkeltprøver. Disse ble testet ved tilstedeværelse eller fravær av omtrent 15 IU/ml (1,2 $\log_{10}$ IU/ml) eller 1995 IU/ml (3,3 $\log_{10}$ IU/ml) HCV-virus. Ingen kryssreaktivitet ble observert. Ingen interferens ble observert.

*Tabell 15: Kliniske prøver testet for analytisk spesifisitet*

| Mikroorganisme | Matrise | N (donorer) |
|---|---|---|
| HBV | Serum | 5 |
| HBV | Plasma | 5 |
| Denguevirus | Plasma | 10 |
| Hepatitt A-virus | Plasma | 10 |
| HTLV-1 | Plasma | 10 |
| HTLV-2 | Plasma | 10 |
| HIV-1 | Plasma | 10 |
| Vestnilvirus | Plasma | 10 |

## Matriseekvivalens

Etthundre og syttiseks prøvesett med matchende blodoppsamlingsrør (serumrør, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) ble vurdert for matriseekvivalens. Av disse prøvesettene var 68 naturlig infiserte HCV-positive, og 108 var HCV-negative sett. Tjueseks av de 68 positive prøvene ble viderefortynnet med 13 negative prøver med matchede blodoppsamlingsrør ved 1:10, 1:100 og 1:1000 eller 1:100, 1:10 000 og 1:100 000 med konsentrasjoner på tvers av assayets dynamiske område (146 positive replikater per oppsamlingsrør). Korrelasjonen ble målt ved å bruke serumoppsamlingsrøret som komparator.

*Tabell 16: Matriseekvivalensstudie*

| Blodoppsamlingsrør | Deming-regresjon | 95 % KI for stigningstall | | 95 % KI for konstantledd | | $R^2$ | Gjennomsnittlig differanse ($\log_{10}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nedre grense | Øvre grense | Nedre grense | Øvre grense | | |
| 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 |

## Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:3)

For å vurdere deteksjonsnøyaktigheten til HCV RNA i plasma- og serumprøver fortynnet med Aptima-prøvefortynningsmiddel, ble prøver fra 1,67 $log_{10}$ IU/ml til 6,34 $log_{10}$ IU/ml fortynnet 1:3 med Aptima-prøvefortynningsmiddel (240 µl prøve kombinert med 480 µl Aptima-prøvefortynningsmiddel). Hver prøve ble testet ufortynnet og fortynnet (1:3) tre ganger. Testing ble utført med ett parti assayreagenser på ett Panther-system med to partier Aptima-prøvefortynningsmiddel. Differansen mellom de ufortynnede og fortynnede testresultatene ble beregnet for hvert prøvesett som vist i Tabell 17 for plasma og Tabell 18 for serum.

*Tabell 17: Sammendrag plasma-enkeltprøve 1:3 fortynning matrisesammenligning av $log_{10}$ IU/ml*

| Plasma-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 3 | Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 6 | Differanse fortynningsmiddel fra plasma-matrise ($log_{10}$ IU/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 fra to replikater. Ett resultat «Detektert», men ikke kvantifisert.
[b]Resultat fra fire replikater. To resultater «Detektert», men ikke kvantifisert.

*Tabell 18: Sammendrag serum-enkeltprøve 1:3 fortynning matrisesammenligning av $log_{10}$ IU/ml*

| Serum-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 3 | Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 6 | Differanse fortynningsmiddel fra serum-matrise ($log_{10}$ IU/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 fra to replikater. Ett resultat «Detektert», men ikke kvantifisert.

## Prøvefortynning med Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100)

Fem naturlig infiserte plasma-enkeltprøver og fem naturlig infiserte serum-enkeltprøver, sammen med ti enkeltprøver hver av HCV-negativt plasma og serum ble tilsatt HCV aRNA med mål over ULoQ, 8 $log_{10}$ IU/ml ved 8,30 $log_{10}$ IU/ml og testet tre ganger for å vurdere deteksjonsnøyaktigheten til HCV RNA i plasma- og serumprøver fortynnet med Aptima-prøvefortynningsmiddel. En 1:100 fortynning ble fremstilt med én del prøve og 99 deler Aptima-prøvefortynningsmiddel rett før testing. Testing ble utført med ett parti assayreagenser på ett Panther-system med to partier Aptima-prøvefortynningsmiddel. Differansen mellom de ufortynnede og fortynnede testresultatene ble beregnet for hvert prøvesett som vist i Tabell 19 for plasma og Tabell 20 for serum.

*Tabell 19: Sammendrag plasma-enkeltprøve 1:100 fortynning matrisesammenligning av $log_{10}$ IU/ml*

| Matrise | Fortynning | Plasma-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 3 | Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 6 | Differanse |
|---|---|---|---|---|
| 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]Enkeltprøve med virustilsetning

*Tabell 20: Sammendrag serum-enkeltprøve 1:100 fortynning matrisesammenligning av $log_{10}$ IU/ml*

| Matrise | Fortynning | Serum-matrise Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 3 | Fortynningsmiddel Gjennomsnittlig rapportert konsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) n = 6 | Differanse |
|---|---|---|---|---|
| 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]Enkeltprøve med virustilsetning

[b]Resultat fra to av tre replikater som ble testet. Ett avvikende replikat fjernet.

## Bekreftelse av LLoQ i kliniske enkeltprøver fortynnet i prøvefortynningsmiddel

LLoQ til Aptima HCV Quant-assayet ble bekreftet med kliniske HCV genotype 1-enkeltprøver fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel. Enkeltprøver ble tilberedt i HCV-negativt humant plasma og serum med 21, 30, og 45 IU/ml. Hvert panel ble fortynnet 1:3 i Aptima-prøvefortynningsmiddel rett før testing for å gi sluttkonsentrasjoner på 7, 10 og 15 IU/ml. Trettiseks (36) replikater av hvert panelmedlem ble testet med ett reagensparti i løpet av tre dager. LLoQ ≤ 10 IU/ml for HCV-plasma og -serum fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel ble bekreftet som vist i Tabell 21.

*Tabell 21: Bekreftelse av LLoQ – Kliniske prøver i Aptima-prøvefortynningsmiddel*

| Matrise | Målkonsentrasjon (IU/ml) | Målkonsentrasjon ($log_{10}$ IU/ml) | % Detektert | Aptima HCV Quant Dx (IU/ml) | Aptima HCV Quant Dx ($log_{10}$ IU/ml) | SD ($log_{10}$ IU/ml) | Bias ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TE ($log_{10}$ IU/ml) | Beregnet TAE ($log_{10}$ IU/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Plasma | 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 |

## Presisjon til fortynnede prøver

Aptima HCV Quant Dx-presisjonspanelet ble bygget ved å fortynne HCV-positivt klinisk plasma og HCV aRNA i HCV-negativt klinisk plasma. Disse ble videre fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel. Positive paneler ble fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel. Disse ble testet i tre replikater per kjøring av én operatør med ett pilotparti med reagenser på ett Panther-system i løpet av 21 testdager, to kjøringer per dag.

Tabell 22 viser presisjonen til assayresultater (i $\log_{10}$ IU/ml) mellom kjøringer, innen kjøringer, mellom dager og totalt. Total variabilitet var ≤ 0,15 på tvers av alle panelmedlemmene, hovedsakelig på grunn av variabilitet innenfor kjøringer (dvs. tilfeldig feil).

*Tabell 22: Presisjon av paneler fortynnet i Aptima-prøvefortynningsmiddel*

| Fortynning | N | Gjennomsnittlig konsentrasjon ($\log_{10}$ IU/ml) | Standardavvik | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Inter-dag | Inter-kjøring | Intra-kjøring | Samlet |
| 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]Antall gyldige resultater innenfor det lineære området i assayet

***Merknad:*** *Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negativ, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. Når dette skjer, vises SD og CV som 0.*

## Overføring

For å fastslå at Panther-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater fra overføringskontaminasjon, ble det utført en studie med paneler med virustilsetning på tre Panther-systemer. Overføring ble vurdert med høytiter aRNA-tilsatte plasmaprøver (7 $\log_{10}$ IU/ml) innsatt mellom HCV-negative prøver i et sjakkbrettmønster. Testingen ble utført over femten kjøringer. Den totale overføringshyppigheten var 0,14 % (1/704)

## Serokonversjonspanel

Elleve HCV-serokonversjonspanelsett, totalt 72 prøver, ble testet. Resultatene av Aptima HCV Quant Dx-assayet ble sammenlignet med HCV-antistofftestresultater. Antall dager til første reaktive resultat står oppført i Tabell 23. Aptima HCV Quant Dx-assayet detekterte tilstedeværelse av HCV gjennomsnittlig 20 dager tidligere enn antistofftester.

*Tabell 23: Serokonversjonspanel, datasammendrag*

| Panel-ID | Antall panelmedlemmer testet | Antall reaktive panelmedlemmer | | | Dager til første reaktive resultat | | | Differanse i dager til første reaktive resultat (basert på prøvetakingsdatoen) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Aptima HCV Quant Dx | HCV-antistoff test 1 | HCV-antistoff test 2 | Aptima HCV Quant Dx | HCV-antistoff test 1 | HCV-antistoff test 2 | Dager tidligere enn HCV-antistoff test 1 | Dager tidligere enn HCV-antistoff test 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 |
| Samlet | 72 | 66 | 35 | 32 | | | Gjennomsnitt | 19,36 | 20,73 |
| | | | | | | | Median | 14 | 18 |

HCV-antistofftest 1 ble fullført med Abbott Prism HCV-assayet

HCV-antistofftest 2 ble fullført med Ortho Enhanced SAVE-assayet med følgende unntak:

Panel 6227 og 6229, som begge ble testet med Ortho ELISA Anti-HCV 3.0-assayet

[a] Første prøvetaking ble ikke testet fordi prøven ikke var tilgjengelig fra leverandøren.

[b] Alle prøvetakinger i dette panelet var ikke-reaktive for HCV-antistoff. Den siste prøvetakingen ble brukt som «Dager til første reaktive resultat».

[a] Andre prøvetaking ble ikke testet fordi prøven ikke var tilgjengelig fra leverandøren

## Reproduserbarhetsstudie

Reproduserbarheten ble evaluert på Panther-systemet på tre eksterne steder i USA. To operatører utførte testing på hvert sted. Hver operatør utførte to kjøringer per dag i tre dager, ved bruk at 3 reagenspartier i løpet av testingen. Hver kjøring hadde 3 replikater av hvert panelmedlem. Totalt ble det testet 108 replikater av hvert panelmedlem.

Reproduserbarheten ble testet med panelmedlemmer fremstilt fra HCV-negativt plasma. De positive panelmedlemmene var positive for HCV genotype 1, genotype 2 eller genotype 3. HCV RNA-konsentrasjoner strakk seg over det lineære området til assayet.

Tabell 24 viser reproduserbarheten og presisjonen av assayresultatene for hvert positive panelmedlem mellom teststeder, mellom operatører, mellom partier, mellom dager, mellom kjøringer, innen kjøringer og totalt, samt andelen av replikater med resultater utenom Aptima HCV Quant Dx-assayets rapporterbare område.

Variasjonskoeffisienten ble beregnet med følgende ligning der $\sigma^2$ er prøvevariansen til dataene etter $\log_{10}$-transformasjon.

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

Av det HCV-negative panelmedlemmet ble 108 replikater testet, og ingen HCV RNA ble detektert i de 108 replikatene (negativt samsvar = 100 %, 95 %-KI: 96,6 % til 100 %). Samsvarsverdiene var 100 % for alle HCV-positive panelmedlemmer.

*Tabell 24: Reproduserbarhet av Aptima HCV Quant Dx-assay HCV RNA-nivåer på Panther-systemet i positive panelmedlemmer*

| GT | N | Observert middelverdi IU/mL | Observert middelverdi $Log_{10}$ IU/mL | Mellom teststeder SD (%CV) | Mellom partier SD (%CV) | Mellom operatører/dager[a] SD (%CV) | Mellom kjøringer SD (%CV) | Innen kjøringer SD (%CV) | Samlet SD (%CV) | Under LLoQ n (%) | Over 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) |

| GT | N | Observert middelverdi IU/mL | Observert middelverdi $Log_{10}$ IU/mL | Mellom teststeder SD (%CV) | Mellom partier SD (%CV) | Mellom operatører/dager[a] SD (%CV) | Mellom kjøringer SD (%CV) | Innen kjøringer SD (%CV) | Samlet SD (%CV) | Under LLoQ n (%) | Over ULoQ n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 variasjonskoeffisient, GT=genotype, SD=standardavvik ($log_{10}$ IU/ml)

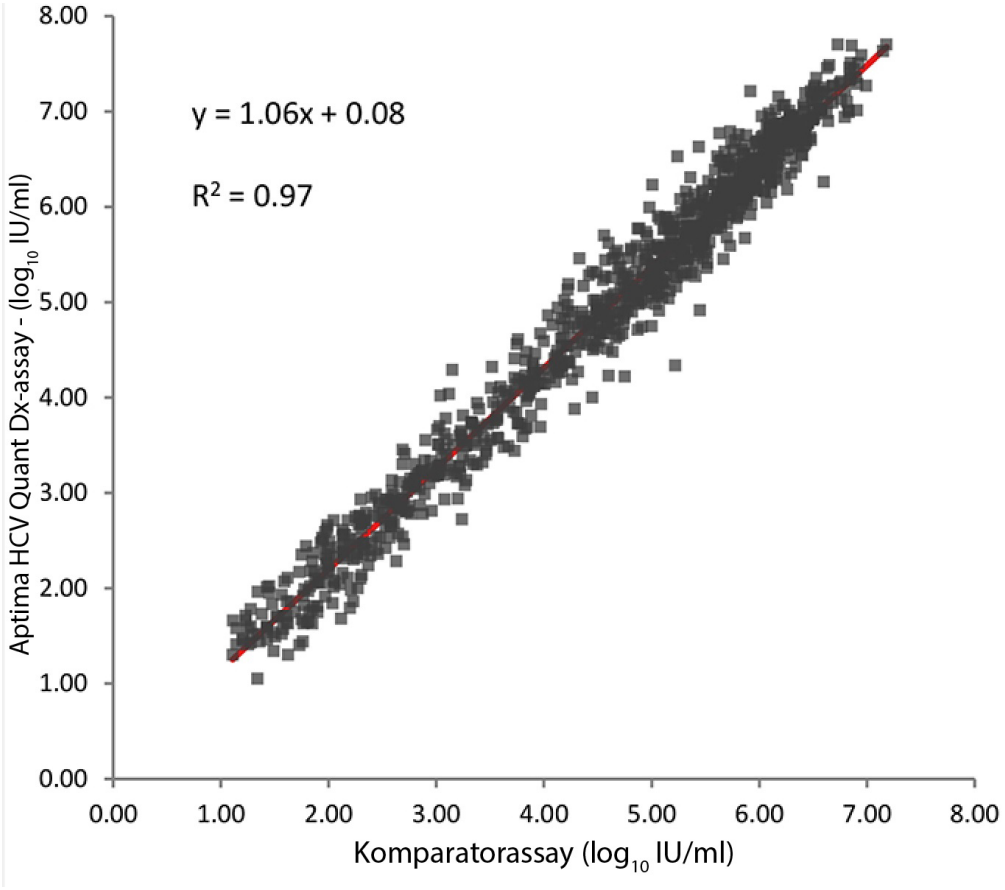
*Merknad: Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som 0.*

[a] «Mellom operatører» er ikke lett å skille fra «Mellom dager», derfor er estimatene «Mellom operatører» og «Mellom dager» slått sammen til «Mellom operatører/dager».

# Klinisk ytelse

## Metodekorrelasjon

Ytelsen til Aptima HCV Quant Dx-assayet ble vurdert mot en CE-merket komparatorassay ved å teste ufortynnede kliniske enkeltprøver fra HCV-infiserte pasienter på tre Panther-systemer som brukte fire reagenspartier. Til sammen 1058 plasma- og serumprøver (872 plasma og 186 serum) på tvers av alle HCV-genotyper innenfor det lineære området som er felles for begge assayene, ble brukt til lineær regresjon som vist i Figur 10.




***Figur 10. Korrelasjon mellom Aptima HCV Quant Dx-assayet og komparatorassayet***

## Klinisk nyttestudie

Studien ble utformet for å demonstrere klinisk nytte ved å estimere ytelsesegenskapene for å oppnå vedvarende virologisk respons (SVR) eller ikke-vedvarende virologisk respons (NSVR) på fastlagte klinisk relevante tidspunkter i uke 8, 12 og 24 av antiviral behandling. Studien vurderte også innvirkningen av kovariater (dvs. alder, kjønn, rase, baselinje-HCV RNA-nivå, tilstedeværelse eller fravær av cirrhose) på SVR-responsen.

Prøver ble prospektivt samlet fra personer som var kronisk infisert med HCV genotype 1, 2 eller 3, og der behandling ble satt i gang med 8-, 12- eller 24-ukes sofosbuvirbasert behandling med FDA-godkjente legemidler iht. FDA-godkjent merking og/eller retningslinjer ved AASLD/IDSA HCV-behandling.[20,21] HCV-behandlingsnaive eller behandlingserfarne personer og personer uten cirrhose eller med kompensert cirrhose var kvalifisert og aktuelle for hvert behandlingsregime.

Bestemmelse av HCV RNA-virusbelastning ble utført på baselinje, uke 1, uke 2, uke 4, uke 8, uke 12 og uke 24 med Aptima HCV Quant Dx-assayet. Oppfølgingsresultater ved slutten av behandlingen (EOT) og etterbehandlingsuke 4 og uke 12 ble bestemt med Aptima HCV Quant Dx-assayet og to godkjente kvantitative HCV RNA-assayer. SVR ble definert som HCV RNA-nivå < LLoQ, som bestemt med et godkjent kvantitativt assay på prøven fra etterbehandlingsuke 12.

Av de 352 personer som var innmeldt fra 35 kliniske steder i USA, hadde 274 personer definitiv SVR-status og kunne evalueres for analyse. 56 personer hadde ikke-definitiv SVR-status og ble ikke tatt med i analysen. I tillegg hadde 22 personer definitiv SVR-status, men kunne ikke evalueres fordi det manglet forbehandlings-/baselinjeresultater, alle resultatene ved behandling var < LLoQ eller ikke-detektert, eller fordi genotypene ikke ble bestemt med et godkjent assay. I denne studien oppnådde 90,5 % (248/274) av personene SVR, og 9,5 % (26/274) oppnådde NSVR (se Tabell 31 til Tabell 33 for antall per genotype og tildelt legemiddelregime (DRA)). Den største baselinje-virusbelastningen var 7,58 $\log_{10}$ IU/ml, som bestemt med Aptima HCV Quant Dx-assayet. Alle evaluerbare personer fullførte behandlingen, uten mislykket behandling (f.eks. ikke-respons). Tilsammen 2449 prøver som ble tatt på forskjellige tidspunkter fra hver person, ble testet på tre teststeder i USA.

Tabell 25 viser de demografiske og kliniske egenskapene til de 274 evaluerbare personene.

*Tabell 25: Demografiske og kliniske egenskaper*

| **Egenskaper** | | |
|---|---|---|
| Samlet | N | 274 |
| Kjønn | Kvinne/kvinnelig, n (%) | 112 (40,9) |
| | Mann/mannlig, n (%) | 162 (59,1) |
| Alder (år) | n | 274 |
| | Gjennomsnitt | 55,1 |
| | Median | 56,0 |
| | SD | 10,40 |
| | Minimum | 23 |
| | Maksimum | 83 |
| | 21–49, n (%) | 61 (22,3) |
| | 50–70, n (%) | 203 (74,1) |
| | >70, n (%) | 10 (3,6) |
| Etnisitet | n | 274 |
| | Latinamerikansk, n (%) | 65 (23,7) |
| | Ikke latinamerikansk, n (%) | 202 (73,7) |
| | Ukjent, n (%) | 6 (2,2) |
| | Nektet, n (%) | 1 (0,4) |
| Rase[a] | n | 274 |
| | Hvit, n (%) | 223 (81,4) |
| | Svart eller afroamerikansk, n (%) | 43 (15,7) |
| | Asiatisk, n (%) | 1 (0,4) |
| | Amerikansk urbefolkning / Urbefolkning (Alaska), n (%) | 3 (1,1) |
| | Urbefolkning Hawaii/Stillehavet, n (%) | 0 (0,0) |
| | Annet, n (%) | 3 (1,1) |
| | Ukjent, n (%) | 1 (0,4) |
| | Nektet, n (%) | 0 (0,0) |
| Genotype | n | 274 |
| | Genotype 1, n (%) | 158 (57,7) |
| | Genotype 2, n (%) | 66 (24,1) |
| | Genotype 3, n (%) | 50 (18,2) |
| HCV-behandlingsstatus | n | 274 |
| | Naiv, n (%) | 232 (84,7) |
| | Erfaren, n (%) | 42 (15,3) |
| | Tilbakefall, n (%) | 32 (76,2) |
| | Null respons (null responder), n (%) | 1 (2,4) |
| | Ikke respons (non-responder), n (%) | 2 (4,8) |
| | Delvis respons, n (%) | 3 (7,1) |
| | Gjennombrudd, n (%) | 1 (2,4) |
| | Tilbakeslagseffekt, n (%) | 0 (0,0) |
| | Ukjent behandlingsrespons, n (%) | 3 (7,1) |
| | Mangler, n (%) | 0 (0,0) |
| Cirrhosestatus | n | 274 |
| | Cirrhotisk, n (%) | 98 (35,8) |
| | Ikke cirrhotisk, n (%) | 176 (64,2) |

[a] Personer kan rapportere flere raser

Tabell 26 viser de endelige tildelte legemiddelregimene for de 274 evaluerbare personene.

*Tabell 26: Sammendrag av de endelige tildelte legemiddelregimene for personene etter genotype*

| Tildelt legemiddelregime | HCV-genotype n (%) | | |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Sofosbuvir og Peginterferon og Ribavirin i 12 uker | 25 (15,8) | - | 3 (6,0) |
| Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 12 uker | 63 (39,9) | - | - |
| Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 24 uker | 4 (2,5) | - | - |
| Sofosbuvir og Ribavirin i 12 uker | - | 66 (100) | - |
| Sofosbuvir og Ribavirin i 24 uker | 6 (3,8) | - | 47 (94,0) |
| Ledipasvir og Sofosbuvir i 8 uker | 14 (8,9) | - | - |
| Ledipasvir og Sofosbuvir i 12 uker | 39 (24,7) | - | - |
| Ledipasvir og Sofosbuvir i 24 uker | 7 (4,4) | - | - |
| Totalt antall kvalifiserte personer | 158 | 66 | 50 |

Tabell 27 evaluerer assosiasjonen mellom baselinje-kovariater (alder, rase, kjønn, baselinje-HCV-virusbelastning [binær variabel] og cirrhosestatus) og SVR vha. oddsforholdet (OR) i univariat (ikke-justert) logistisk regresjonsanalyse. Resultatene fra de 274 evaluerbare personene ble evaluert etter HCV-genotype. Ved genotype 1 og 2 var det mindre sannsynlig at personer med cirrhose ville oppnå SVR enn personer som ikke hadde cirrhose (OR=0,16 [95 %-Wald-KI: 0,04 til 0,63], P=0,009 og OR=0,13 [95 %-Wald-KI: 0,02 til 0,70], P=0,017). 95 %-KI-verdiene for andre kovariater for genotype 1 og 2, og alle kovariater for genotype 3, inkluderte verdien 1 og var ikke statistisk signifikante.

*Tabell 27: Evaluering av baselinje-predikatorer av SVR på baselinje*

| GT | Kategori | N | Gruppering | N(%) | Prosent som oppnår SVR | Oddsforhold (Wald 95 %-KI) vha. univariat LR-analyse | P-verdi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *1* | Alder | 158 | ≥ 40 år | 146 (92,4) | 91,8 | 0 [0 – ∞) | Ikke beregnelig |
| | | | < 40 år | 12 (7,6) | 100 | | |
| | Kjønn | 158 | Mann/mannlig | 92 (58,2) | 90,2 | 0,44 (0,11–1,69) | 0,231 |
| | | | Kvinne/kvinnelig | 66 (41,8) | 95,5 | | |
| | Rase | 158 | Hvit | 116 (73,4) | 94,0 | 2,10 (0,63–7,03) | 0,227 |
| | | | Ikke hvit | 42 (26,6) | 88,1 | | |
| | HCV RNA-baselinje-virusbelastning[a] | 156 | > 740 000 IU/ml | 111 (71,2) | 92,8 | 1,26 (0,36–4,40) | 0,721 |
| | | | ≤ 740 000 IU/ml | 45 (28,8) | 91,1 | | |
| | Cirrhosestatus | 158 | Cirrhotisk | 57 (36,1) | 84,2 | 0,16 (0,04–0,63) | 0,009 |
| | | | Ikke-cirrhotisk | 101 (63,9) | 97,0 | | |
| *2* | Alder | 66 | ≥ 40 år | 60 (90,9) | 88,3 | 1,51 (0,15–14,91) | 0,722 |
| | | | < 40 år | 6 (9,1) | 83,3 | | |
| | Kjønn | 66 | Mann/mannlig | 36 (54,5) | 86,1 | 0,69 (0,15–3,15) | 0,631 |
| | | | Kvinne/kvinnelig | 30 (45,5) | 90,0 | | |
| | Rase | 66 | Hvit | 61 (92,4) | 86,9 | 0 [0 – ∞) | Ikke beregnelig |
| | | | Ikke hvit | 5 (7,6) | 100 | | |
| | HCV RNA-baselinje-virusbelastning | 66 | > 740 000 IU/ml | 44 (66,7) | 84,1 | 0,25 (0,03–2,19) | 0,211 |
| | | | ≤ 740 000 IU/ml | 22 (33,3) | 95,5 | | |
| | Cirrhosestatus | 66 | Cirrhotisk | 22 (33,3) | 72,7 | 0,13 (0,02–0,70) | 0,017 |
| | | | Ikke-cirrhotisk | 44 (66,7) | 95,5 | | |
| *3* | Alder | 50 | ≥ 40 år | 44 (88,0) | 86,4 | 0 [0 – ∞) | NC |
| | | | < 40 år | 6 (12,0) | 100 | | |
| | Kjønn | 50 | Mann/mannlig | 34 (68,0) | 85,3 | 0,39 (0,04–3,62) | 0,405 |
| | | | Kvinne/kvinnelig | 16 (32,0) | 93,8 | | |
| | Rase | 50 | Hvit | 46 (92,0) | 87,0 | 0 [0 – ∞) | Ikke beregnelig |
| | | | Ikke hvit | 4 (8,0) | 100 | | |
| | HCV RNA-baselinje-virusbelastning[a] | 49 | > 740 000 IU/ml | 30 (61,2) | 83,3 | 0,28 (0,03–2,59) | 0,261 |
| | | | ≤ 740 000 IU/ml | 19 (38,8) | 94,7 | | |
| | Cirrhosestatus | 50 | Cirrhotisk | 19 (38,0) | 78,9 | 0,26 (0,04–1,58) | 0,143 |
| | | | Ikke-cirrhotisk | 31 (62,0) | 93,5 | | |

KI=konfidensintervall, GT=genotype, LR=logistisk regresjon

[a]HCV RNA-baselinje-virusbelastningskovariatet inkluderer ikke personer der det ikke forelå noe kvantitativ HCV RNA-virusbelastning før igangsetting av behandling.

## Respons til antiviral behandling

Assayets ytelsesegenskaper er blitt fastslått hos personer som ble behandlet med bestemte DAA-regimer. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om assayets prediktive verdi når det brukes andre DAA-kombinasjonsbehandlinger.

**Definisjoner:**

Uke 1 virusbelastning (VL) = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/ml i uke 1 med antiviral behandling

Uke 2 VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/ml i uke 2 med antiviral behandling

Uke 4 VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/ml i uke 4 med antiviral behandling

Uke 8 VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/ml i uke 8 med antiviral behandling

Uke 8 VL (EOT): HCV RNA < LLoQ i uke 8 med antiviral behandling

Uke 12 VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/ml i uke 12 med antiviral behandling

Uke 12 VL (EOT): HCV RNA < LLoQ i uke 12 med antiviral behandling

Uke 24 VL (EOT): HCV RNA < LLoQ i uke 24 med antiviral behandling

Vedvarende virologisk respons (SVR)12: HCV RNA < LLoQ i uke 12 etter fullført antiviral behandling, målt med en uavhengig HCV RNA-test.

Tabell 28 og Tabell 29 viser hyppigheten av henholdsvis SVR-respons og ikke-respons etter genotype og samlet legemiddelregime og cirrhotiske, ikke-cirrhotiske, behandlingsnaive og behandlingserfarne personer. De fleste personene oppnådde SVR på tvers av genotyper: 92,4 % genotype 1, 87,9 % genotype 2 og 88,0 % genotype 3. På tvers av genotyper var SVR-prosenten generelt høyere hos personer uten cirrhose enn hos personer med cirrhose, og tilnærmet lik mellom behandlingsnaive og behandlingserfarne personer.

*Tabell 28: Hyppighet av SVR-respons etter genotype og legemiddelregime*

| GT | DRA | SVR-responderende personer n (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Samlet** | **Cirrhotisk** | **Ikke-cirrhotisk** | **Behandlingsnaiv** | **Behandlingserfaren** |
| 1 | Ledipasvir og Sofosbuvir i 8 uker | 13/14 (92,9) | I/R | 13/14 (92,9) | 13/14 (92,9) | I/R |
| | Ledipasvir og Sofosbuvir i 12 uker | 39/39 (100) | 9/9 (100) | 30/30 (100) | 34/34 (100) | 5/5 (100) |
| | Ledipasvir og Sofosbuvir i 24 uker | 6/7 (85,7) | 6/7 (85,7) | I/R | I/R | 6/7 (85,7) |
| | Sofosbuvir og Peginterferon og Ribavirin i 12 uker | 24/25 96,0) | 7/7 (100) | 17/18 (94,4) | 22/23 (95,7) | 2/2 (100) |
| | Sofosbuvir og Ribavirin i 24 uker | 6/6 (100) | 1/1 (100) | 5/5 (100) | 5/5 (100) | 1/1 (100) |
| | Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 12 uker | 54/63 (85,7) | 21/29 (72,4) | 33/34 (97,1) | 45/54 (83,3) | 9/9 (100) |
| | Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 24 uker | 4/4 (100) | 4/4 (100) | I/R | 2/2 (100) | 2/2 (100) |
| 2 | Sofosbuvir og Ribavirin i 12 uker | 58/66 (87,9) | 16/22 (72,7) | 42/44 (95,5) | 53/60 (88,3) | 5/6 (83,3) |
| 3 | Sofosbuvir og Peginterferon og Ribavirin i 12 uker | 3/3 (100) | 3/3 (100) | I/R | 1/1 (100) | 2/2 (100) |
| | Sofosbuvir og Ribavirin i 24 uker | 41/47 (87,2) | 12/16 (75,0) | 29/31 (93,5) | 35/39 (89,7) | 6/8 (75,0) |

DRA=tildelt legemiddelregime, GT=genotype, I/R=legemiddelregime gjelder ikke denne pasientgruppen

*Tabell 29: Hyppighet av SVR-ikke-respons etter genotype og legemiddelregime*

| GT | DRA | SVR-ikke-responderende personer n (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Samlet | Cirrhotisk | Ikke-cirrhotisk | Behandlingsnaiv | Behandlingserfaren |
| 1 | Ledipasvir og Sofosbuvir i 8 uker | 1/14 (7,1) | I/R | 1/14 (7,1) | 1/14 (7,1) | I/R |
| | Ledipasvir og Sofosbuvir i 12 uker | 0/39 (0,0) | 0/9 (0,0) | 0/30 (0,0) | 0/34 (0,0) | 0/5 (0,0) |
| | Ledipasvir og Sofosbuvir i 24 uker | 1/7 (14,3) | 1/7 (14,3) | I/R | I/R | 1/7 (14,3) |
| | Sofosbuvir og Peginterferon og Ribavirin i 12 uker | 1/25 (4,0) | 0/7 (0,0) | 1/18 (5,6) | 1/23 (4,3) | 0/2 (0,0) |
| | Sofosbuvir og Ribavirin i 24 uker | 0/6 (0,0) | 0/1 (0,0) | 0/5 (0,0) | 0/5 (0,0) | 0/1 (0,0) |
| | Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 12 uker | 9/63 (14,3) | 8/29 (27,6) | 1/34 (2,9) | 9/54 (16,7) | 0/9 (0,0) |
| | Sofosbuvir og Simeprevir og/eller Ribavirin i 24 uker | 0/4 (0,0) | 0/4 (0,0) | I/R | 0/2 (0,0) | 0/2 (0,0) |
| 2 | Sofosbuvir og Ribavirin i 12 uker | 8/66 (12,1) | 6/22 (27,3) | 2/44 (4,5) | 7/60 (11,7) | 1/6 (16,7) |
| 3 | Sofosbuvir og Peginterferon og Ribavirin i 12 uker | 0/3 (0,0) | 0/3 (0,0) | I/R | 0/1 (0,0) | 0/2 (0,0) |
| | Sofosbuvir og Ribavirin i 24 uker | 6/47 (12,8) | 4/16 (25,0) | 2/31 (6,5) | 4/39 (10,3) | 2/8 (25,0) |

DRA=tildelt legemiddelregime, GT=genotype, I/R=legemiddelregime gjelder ikke denne pasientgruppen

Tabell 30 viser prosentandelen personer med virologisk respons (definert som Aptima HCV Quant Dx-assayresultater < LLoQ) for hver genotype og legemiddelregime ved hvert besøk i behandlings- og etterbehandlingsukene. De fleste personene oppnådde SVR innen uke 4 på tvers av genotyper, og alle personene oppnådde SVR innen uke 8.

*Tabell 30: Sannsynligheten for å oppnå SVR på tvers av ukene med behandling og etterbehandling*

| GT | DRA | N | SVR Responderende % (n) | SVR ikke-responderende % (n) | Prosentandel personer med virologisk respons per besøk[a] n (%) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Uker | | | | | EOT | PT04 |
| | | | | | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | | |
| 1 | LDV + SOF (8 uker) | 14 | 92,9 (13/14) | 7,1 (1/14) | 42,9 (6/14) | 76,9 (10/13) | 100 (14/14) | I/R | I/R | 100 (14/14) | 90 (9/10) |
| | LDV + SOF (12 uker) | 39 | 100 (39/39) | 0,0 (0/39) | 11,1 (4/36) | 52,6% (20/38) | 92,1 (35/38) | 100 (36/36) | I/R | 100 (39/39) | 100 (33/33) |
| | LDV + SOF (24 uker) | 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 uker) | 25 | 96,0 (24/25) | 4,0 (1/25) | 40,0 (10/25) | 80,0 (20/25) | 100 (25/25) | 100 (25/25) | I/R | 100 (25/25) | 100 (25/25) |
| | SOF+RBV (24 uker) | 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 uker) | 63 | 85,7 (54/63) | 14,3 (9/63) | 20,7 (12/58) | 67,9 (38/56) | 98,4 (62/63) | 100 (57/57) | I/R | 96,6 (57/59) | 90,0 (54/60) |
| | SOF+SIM+RBV (24 uker) | 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 uker) | 66 | 87,9 (58/66) | 12,1 (8/66) | 22,2 (12/54) | 69,4 (43/62) | 95,4 (62/65) | 100 (64/64) | I/R | 98,5 (64/65) | 93,5 (58/62) |
| 3 | SOF+PEG+RBV (12 uker) | 3 | 100 (3/3) | 0,0 (0/3) | 33,3 (1/3) | 100 (2/2) | 100 (3/3) | 100 (2/2) | I/R | 100 (3/3) | 100 (3/3) |
| | SOF+RBV (24 uker) | 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=tildelt legemiddelregime, EOT=slutten av behandlingen, I/R=ikke relevant fordi besøket tilsvarer EOT for behandlingen eller er utenfor behandlingsvinduet, PT04=etterbehandlingsuke 4

[a]Virusrespons ved behandling og etterbehandling definert som < 10 IU/ml.

Merknad: EOT er ikke inkludert i behandlingsuke

Hos personer med genotype 1 hadde 95,5 % (150/157) av de evaluerte personene virusrespons under behandling innen uke 4. De 7 personene med genotype 1 uten respons innen uke 4 (3 personer behandlet med LDV + SOF [12 uker], 2 personer behandlet med LDV + SOF [24 uker], 1 person hver behandlet med SOF + RBV [24 uker] eller SOF + SIM ± RBV [12 uker]) hadde virusrespons under behandling innen uke 8. To (2) personer som ble behandlet med SOF + SIM ± RBV (12 uker), hadde tilbakefall innen slutten av behandlingen, og 6 (1 person behandlet med LDF + SOF [8 uker], 1 person behandlet med LDF + SOF [24 uker] og 4 personer behandlet med SOF + SIM ± RBV [12 uker]) hadde tilbakefall innen etterbehandlingsuke 4.

Hos personer med genotype 2 hadde 95,4 % (62/65) av de evaluerte personene virusrespons under behandling innen uke 4. De 3 personer med genotype 2 uten respons innen uke 4 hadde virusrespons under behandling innen uke 8. Én (1) person som ble behandlet med SOF + RBV (12 uker), hadde tilbakefall innen slutten av behandlingen, og 4 personer som ble tildelt samme legemiddelregime, hadde tilbakefall innen etterbehandlingsuke 4.

Hos personer med genotype 3 hadde 100 % (49/49) av de evaluerte personene virusrespons under behandling innen uke 4. Ingen (0) personer hadde tilbakefall innen slutten av behandlingen, og 5 personer som ble behandlet med SOF + RBV (24 uker), hadde tilbakefall innen etterbehandlingsuke 4.

Basert på resultatene fra denne studien, kan Aptima HCV Quant Dx-assayet brukes som en hjelp ved behandling av HCV-infiserte pasienter som gjennomgår antiviral sofosbuvirbasert behandling og kan brukes for å bestemme SVR-respons og ikke-respons. Assayresultatene kan brukes til kvantitativ måling av HCV RNA-nivåer i humant plasma på baselinje og under behandling.

## Diagnostisk nyttestudie

Sensitivitet ble evaluert hos 338 HCV-antistoffpositive personer fra en høyrisiko populasjon. Tabell 31 viser demografiske og kliniske egenskaper hos personer.

*Tabell 31: Demografiske og kliniske egenskaper hos personer som var positive for HCV-antistoffer*

| Egenskaper | | |
|---|---|---|
| Samlet | *N* | 338 |
| Kjønn | Kvinne/kvinnelig, n (%) | 80 (23,7) |
| | Mann/mannlig, n (%) | 258 (76,3) |
| Alder (år) | Gjennomsnitt | 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) |
| Rase/Etnisitet[a] | Hvit, n (%) | 86 (25,4) |
| | Svart, n (%) | 118 (34,9) |
| | Asiatisk, n (%) | 1 (0,3) |
| | Latinamerikansk, n (%) | 123 (36,4) |
| | Blandede etnisiteter, n (%) | 4 (1,2) |
| | Annet, n (%) | 10 (3,0) |
| | Ukjent, n (%) | 0 (0,0) |
| Risikofaktorer[b] | Bruk av injisert legemiddel, n (%) | 294 (87,0) |
| | Mottaker av koagulasjonsfaktorer fra før 1990, n (%) | 0 (0,0) |
| | Diagnostisert/behandlet for hepatitt, n (%) | 172 (50,9) |
| | Diagnostisert/behandlet for HIV, n (%) | 13 (3,8) |
| | Har vært fengslet, n (%) | 311 (92,0) |
| | Mottar en blodoverføring eller blodkomponenter, n (%) | 39 (11,5) |
| | Mottar en transplantasjon, n (%) | 0 (0,0) |
| | Hemodialyse, n (%) | 3 (0,9) |
| | Langvarig forhøyede ALT-nivåer, n (%) | 2 (0,6) |
| | Født mellom 1945 og 1965, n (%) | 192 (56,8) |
| HCV-infeksjonsstatus | HCV RNA positiv, n (%) | 259 (76,6) |
| | HCV RNA negativ, n (%) | 79 (23,4) |

ALT=alaninaminotransferase, HIV= humant immunsviktvirus
[a]Kan rapportere flere raser.
[b]Kan rapportere flere risikofaktorer.

Enkeltprøver ble testet med en godkjent kvalitativ HCV RNA-test, en godkjent HCV-antistofftest og Aptima HCV Quant Dx-assayet. Studien inkluderte 338 personer som var reaktive mot HCV-antistoffer. Ifølge gjeldende AASLD-retningslinjer bør en FDA-godkjent NAAT med et deteksjonsnivå på 25 IU/ml eller lavere[20] brukes for å bekrefte en positiv HCV-infeksjonsstatus etter et reaktivt HCV-antistoff-testresultat. Samsvaret mellom pasientenes infeksjonsstatus og resultatene fra Aptima HCV Quant Dx-assayet ble bestemt med en 25 IU/ml-cut-off. Enkeltprøver < 25 IU/ml ble regnet som «ikke-detektert» og enkeltprøver med resultater ≥ 25 IU/ml ble regnet som «detektert». Se Tabell 32.

Aptima HCV Quant Dx-assayresultater ble sammenlignet med pasientens infeksjonsstatus basert på godkjente HCV-antistofftestresultater og godkjente kvalitative RNA-testresultater. Pasientens infeksjonsstatus ble regnet som HCV-positiv hvis både den godkjente HCV-antistofftesten og godkjente kvalitative testresultater hadde reaktive resultater. Pasientens infeksjonsstatus ble regnet som HCV-negativ hvis den godkjente HCV-antistofftesten hadde et ikke-reaktivt resultat.

Av de 338 personene med HCV-antistoff-reaktive resultater, ble 256 detektert av Aptima HCV Quant Dx-assayet (% positivt samsvar = 98,8 %). Av de tre personene med kvantifisert HCV RNA under 25 IU/ml eller ikke-detektert, hadde to personer et detektert, men ikke-kvantifisert resultat (HCV RNA < 10 IU/ml), og én person hadde et kvantitativt HCV RNA-resultat på 12 IU/ml.

*Tabell 32: Samsvar mellom Aptima HCV Quant Dx-assayresultater og pasientenes infeksjonsstatus med en cut-off på 25 IU/ml*

| **Aptima HCV Quant Dx Assayresultat** | **Pasientens infeksjonsstatus** | | **Samlet** |
|---|---|---|---|
| | **HCV-positiv** | **HCV-negativ** | |
| HCV RNA kvantifisert på 25 IU/ml eller mer | 256 | 0 | 256 |
| HCV RNA kvantifisert eller detektert under 25 IU/ml eller ikke-detektert | 3[a] | 79 | 82 |
| **Samlet** | 259 | 79 | 338 |
| % positivt samsvar (95 % Score KI) | 98,8 (96,7-99,6) | I/R | I/R |
| % negativt samsvar (95 % Score KI) | I/R | 100 (95,4-100) | I/R |

KI = konfidensintervall, I/R = Ikke relevant

[a] Aptima HCV Quant Dx-assayet detekterte, men kvantifiserte ikke HCV RNA (< 10 IU/ml) for to personer, og den tredje personen hadde HCV RNA kvantifisert på 12 IU/ml.

Denne studien viser den kliniske nytten av Aptima HCV Quant Dx-assay for å riktig diagnostisere personer med pågående aktiv HCV RNA-infeksjon, og å skille dem ut fra personer med inaktive infeksjoner i en populasjon med tidligere eksponering for HCV (HCV-antistoffpositiv serologi).

## Kryssreaktivitet hos personer med ikke-HCV-relatert leversykdom

Det ble skaffet serum- og plasmaprøver (n=214) fra enkeltpersoner med andre leversykdommer (der aktiv HCV-infeksjon ikke var indisert som underliggende årsak). Prøver ble testet med en godkjent anti-HCV-test og en godkjent kvalitativ HCV RNA-test for å bekrefte at prøvene var HCV-negative. Sytten (17) HCV-positive prøver (med anti-HCV-positive resultater og/eller reaktive kvalitative HCV RNA-testresultater) og tre prøver som ikke var kvalifisert, ble utelukket. Aptima HCV Quant Dx-assaytesting ble utført på stedet med tre reagenssettpartier. Tabell 33 viser demografisk og leversykdomstatus til de 194 evaluerbare personene.

*Tabell 33: Personenes demografiske egenskaper og leversykdomstatus*

| Egenskaper | | Alle |
|---|---|---|
| Samlet | N | 194 |
| Kjønn | n | 193 |
| | Kvinne/kvinnelig, n (%) | 116 (60,1) |
| | Mann/mannlig, n (%) | 77 (39,9) |
| Alder (år) | n | 194 |
| | Gjennomsnitt | 55,2 |
| | Median | 56,0 |
| | SD | 12,19 |
| | Minimum | 25 |
| | Maksimum | 82 |
| | 21–49, n (%) | 60 (30,9) |
| | 50–70, n (%) | 114 (58,8) |
| | >70, n (%) | 20 (10,3) |
| Etnisitet | n | 194 |
| | Latinamerikansk, n (%) | 9 (4,6) |
| | Ikke latinamerikansk, n (%) | 147 (75,8) |
| | Ukjent, n (%) | 38 (19,6) |
| | Nektet, n (%) | 0 (0,0) |
| Rase[a] | n | 194 |
| | Hvit, n (%) | 122 (62,9) |
| | Svart eller afroamerikansk, n (%) | 20 (10,3) |
| | Asiatisk, n (%) | 17 (8,8) |
| | Amerikansk urbefolkning / Urbefolkning (Alaska), n (%) | 0 (0,0) |
| | Urbefolkning Hawaii/Stillehavet, n (%) | 1 (0,5) |
| | Annet, n (%) | 34 (17,5) |
| | Ukjent, n (%) | 2 (1,0) |
| | Nektet, n (%) | 0 (0,0) |
| Leversykdom[b] | n | 194 |
| | Autoimmun hepatitt, n (%) | 31 (16,0) |
| | Alkoholisk leversykdom, n (%) | 51 (26,3) |
| | Kronisk HBV, n (%) | 34 (17,5) |
| | Primær biliær cirrhose, n (%) | 37 (19,1) |
| | NASH, n (%) | 39 (20,1) |
| | Flere rapporterte leversykdommer, n (%) | 2 (1,0) |

HBV = hepatitt B-virus, NASH = ikke-alkoholisk steatohepatitt

[a] Personene kunne rapportere flere raser.

[b] Personer med flere leversykdommer rapporterte både autoimmun hepatitt og primær biliær cirrhose.

Tabell 34 viser Aptima HCV Quant Dx-assayspesifisitet etter leversykdom, og fordelingen av Aptima HCV Quant Dx-assayresultater på tvers av virusbelastningsresultater. Spesifisiteten var 100 % hos personer med kronisk hepatitt B-virus (HBV), primær biliær cirrhose, ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH) og med flere rapporterte leversykdommer. HCV RNA ble detektert på svært lave nivåer hos 1 person med autoimmun hepatitt (< 10 IU/ml) og 4 personer med alkoholisk leversykdom (< 10 IU/ml hos 3 personer og 16 IU/ml hos 1 person). Én av de 5 personene hadde HCV RNA som ble detektert med et godkjent kvantitativt HCV-assay.

*Tabell 34: Spesifisitet til Aptima HCV Quant Dx-assayet og fordelingsresultater hos HCV-antistoff- og RNA-negative personer med ikke-HCV-relaterte leversykdommer*

| Leversykdom | Spesifisitet (%) 95 %-KI[a] | Ikke detektert | < 10 IU/ml | 10 til < 25 IU/ml | 25 til 100 000 000 IU/ml | > 100 000 000 IU/ml | Samlet |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Autoimmun hepatitt | 96,8 (83,8-99,4) | 30 (96,8) | 1 (3,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 31 |
| Alkoholisk leversykdom | 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 |
| Primær biliær cirrhose | 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 |
| Flere leversykdommer[c] | 100 (34,2–100) | 2 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 |
| **Samlet** | 97,4 (94,1–98,9) | 189 (97,4) | 4 (2,1) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 194 |

HBV = Hepatitt B-virus, NASH = ikke-alkoholisk steatohepatitt

[a]Score KI.

[b]Én person hadde HCV RNA som ble detektert med et FDA-godkjent kvantitativt HCV-assay.

[c]Personene hadde både autoimmun hepatitt og primær biliær cirrhose.

# Bibliografi

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. 21. mai 2013;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. 5. mai 2014.
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. Jan 2014;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. Publikasjon på hcvguidelines.org, aksessert 11. februar 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. 1. sep 2015;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; gjeldende versjon.
16. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); gjeldende versjon.
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. Oppdatert 21. mars 2014. Aksessert 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.

# Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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

Du finner landsspesifikk e-postadresse og telefonnummer for teknisk støtte og kundeservice på www.hologic.com/support.

Alvorlige hendelser som oppstår i forbindelse med utstyret i EU, skal rapporteres til produsenten og kompetente myndigheter i medlemslandet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion og tilknyttede logoer er varemerker eller registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller datterselskaper i USA og/eller andre land.

Armored RNA er et varemerke fra Asuragen, Inc.

Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Dette produktet kan være dekket av en eller flere USA-patenter, angitt på www.hologic.com/patents.

©2016-2025 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-28216-1801 rev. 001

2025-12

| Revisjonshistorikk | Dato | Beskrivelse |
|---|---|---|
| AW-28216-1801 Rev. 001 | Desember 2025 | • Første utgivelse. |