Aptima® HCV Quant Dx тест

Упутство за употребу
За *in vitro* дијагностичку употребу
Само за извоз у САД

Опште информације 2
Намењена употреба 2
Кратки преглед и објашњење теста 2
Принципи поступка 3
Резиме за безбедност и перформансе 4
Упозорења и мере опреза 4
Захтеви за складиштење и руковање реагенсима 8
Сакупљање и складиштење узорака 9
Узорци на Panther систему 12
Транспорт узорака 12
Систем Panther 13
Обезбеђени реагенси и материјали 13
Потребни су материјали, али су доступни засебно 14
Додатни материјали 15
Panther System процедура тестирања 16
Процедуралним напоменама 21
Контрола квалитета 22
Калибрација теста 22
Негативне и позитивне контроле 22
Интерни калибратор/интерна контрола 22
Интерпретација резултата 23
Ограничења 24
Аналитичке перформансе 25
Граница детекције (LoD) коришћењем 2. међународног стандарда СЗО 25
Граница детекције код HCV генотипова 25
Линеарни опсег 26
Линеарност кроз HCV генотипове 27
Доња граница квантификације помоћу 2. међународног стандарда СЗО 28
Одређивање доње границе квантификације (LLoQ) за HCV генотипове 29
Могућност праћења према стандарду СЗО 31
Прецизност 31
Потенцијално ометајуће супстанце 32
Перформансе са HCV негативним узорцима 34
Аналитичка специфичност 35
Клинички узорци који садрже вирусе осим HCV 36
Еквивалентност матрице 36
Разблаживање узорка коришћењем разблаживача Aptima узорка (1:3) 37
Разблаживање узорка коришћењем разблаживача Aptima узорка (1:100) 38
Потврда LLoQ у клиничким узорцима разблаженим у раствору узорка 39
Прецизност разблажених узорака 40
Преношење 40
Панел сероконверзије 40
Студија репродуктивности 41
Клиничке перформансе 43
Корелација метода 43
Студија за клиничку употребу 43
Реакција на антивирусну терапију 47
Студија за дијагностичку употребу 51
Унакрсна реактивност код субјеката са обољењем јетре које није повезано са HCV 53
Библиографија 55
Контакт информације и историја ревизија 56

Опште информације

Намењена употреба

Aptima® HCV Quant Dx тест је тест амплификације са посредовањем помоћу транскрипције у реалном времену. Овај тест се користи и за откривање и за квантификацију RNK вируса хепатитиса C (HCV) у свежем и смрзнутом људском серуму и плазми особа инфицираних са HCV.

Плазма се може припремити у етилендиаминтетрасирћетној киселини (EDTA), раствору антикоагуланса цитрата декстрозе (ACD) и епруветама за припрему плазме (PPT). Серум се може припремити у епруветама за серум и епруветама за одвајање серума (SST). Узорци се тестирају коришћењем Panther™ система за аутоматизовану обраду узорака, појачавање, детекцију и квантификацију. Узорци који садрже HCV генотипове 1 до 6 су валидирани за детекцију и квантификацију у тесту.

Aptima HCV Quant Dx тест је индикован за употребу као помоћ у дијагнози HCV инфекције. Тест се може користити за потврду активне HCV инфекције код пацијената са позитивним резултатом HCV антитела. Детекција HCV RNK указује на то да се вирус умножава и стога је доказ активне инфекције.

Aptima HCV Quant Dx тест је индикован за употребу као помоћ у лечењу пацијената инфицираних HCV који су подвргнути терапији антивирусним лековима за HCV. Тест мери нивое HCV RNK на почетку, током лечења и после третмана да би се одредио трајни виролошки одговор (SVR). Резултати Aptima HCV Quant Dx теста морају се тумачити у контексту свих релевантних клиничких и лабораторијских налаза.

Aptima HCV Quant Dx тест није намењен за употребу као скрининг тест за присуство HCV у крви или крвним производима.

Кратки преглед и објашњење теста

HCV је патоген који се преноси крвљу и представља терет за јавно здравље широм света са до 170 милиона људи заражених широм света и 350.000 годишњих смртних случајева услед стања повезаних са HCV, укључујући цирозу и рак јетре.[1,2] Пренос HCV обавља се путем излагања крви, производа од крви или активности са потенцијалом за перкутану изложеност.[3,4] Генетски, HCV садржи RNK позитивног ланца геном од приближно 9500 нуклеотида који кодирају структурне протеине (језгро, E1 и E2 гликопротеини, протеин јонског канала p7) и неструктурне протеине (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B), при чему су последњи кључни вирусни репликативни протеини и мете антивирусних лекова директног деловања.[4,5] Два непреведена региона (UTR) генома, 5'UTR и 3'UTR, функционишу у транслацији генома и улози репликације/паковања, респективно.[5] 5'-UTR је најконзервиранији геномски регион у шест главних HCV генотипова.[6]

Клинички, постоји висока преваленца асимптоматске HCV инфекције и, хронична HCV инфекција се јавља код до 75% пацијената.[2] Алгоритми за лабораторијско тестирање HCV захтевају дијагнозу активних HCV инфекција у антителу позитивне особе путем детекције HCV RNK у плазми или серуму како би се омогућила одговарајућа веза са бригом.[7,8,9]

Квантификација HCV RNK (вирусно оптерећење) је одиграла кључну улогу у дефинисању и праћењу успешног лечења за HCV. Трајни виролошки одговор (SVR), дефинисан као неоткривена HCV RNK након успешне терапије, је кључни маркер за излечење HCV.[10,11] У терапији заснованој на интерферону, рани виролошки одговор (EVR), дефинисан као смањење HCV за 2 log или више вирусно оптерећење након

12 недеља терапије и брз виролошки одговор (RVR), дефинисан као недетектљиви нивои HCV RNK након 4 недеље терапије, показало се да су позитивни предиктори за SVR.[10,12,13] Ови маркери вирусне кинетике се користе у приступима вођеним одговором који прилагођавају опције лечења за заустављање или продужење терапије да би се постигао SVR.[14] Штавише, дугорочне студије праћења показале су трајност за SVR након успешног лечења и ерадикација вируса спречава прогресију болести јетре.[10]

У ери антивируса са директним дејством, квантификација HCV RNK (вирусно оптерећење) је одиграла кључну улогу у дефинисању и праћењу успешног лечења за HCV. Задржани виролошки одговор (SVR) дефинише се као без могућности детекције за HCV RNA (са анализом која има ограничење детекције од <25 IU/mL) након терапије.[10,11] Скорашње смернице из AASLD предлажу тестирање HCV RNA не само у основи, већ и периодично након терапије (нпр., 4 недеље) и 12 недеља након завршетка терапије.[10,12,13]

Принципи поступка

Aptima HCV Quant Dx тест је тест амплификације нуклеинске киселине који користи технологију амплификације посредоване транскрипцијом (TMA) у реалном времену за откривање и квантификацију HCV RNK за помоћ у дијагнози или за успостављање основног вирусног оптерећења, као и за мерење одговора на третман и након третмана. Анализа циља на очувани регион HCV генома, откривајући и квантитирајући генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Тест је стандардизован према 2. међународном стандарду СЗО за вирус хепатитиса C (NIBSC код 96/798).[12]

Aptima HCV Quant Dx assay укључује три главна корака, који се сви обављају у једној епрувети на Panther систему: бележење циља, амплификација циља помоћу TMA, и детекцију производа амплификације (ампликон) помоћу флуоросцентно означених сонди (бакље).

Током хватања циља, вирусна RNK се изолује из узорака. Узорак се третира са детерџентом за растварање омотача вируса, денатурисање протеина и ослобађање геномске RNK вируса. Олигонуклеотиди за бележење се хибридизују са високо очуваним регионима HCV RNK, ако постоје, у узорку за тестирање. Хибридизована мета се затим хвата на магнетне микрочестице које се одвајају од узорка у магнетном пољу. Кораци прања уклањају стране компоненте из реакционе епрувете.

До амплификације циља долази путем TMA, који представља транскрипционо усредњену методу амплификације нуклеинске киселине који користи два ензима, реверзну транскриптазу вируса леукемије миша Moloney (MMLV) и полимеразу T7 RNK. Реверзна транскриптаза користи се за генерисање копије ДНК (која садржи низ промотера за T7 RNK полимеразу) за циљани низ. T7 RNK полимераза производи више копија RNK ампликона из шаблона DNK копије. Aptima HCV Quant Dx тест користи TMA методу за амплификацију дела 5’ UTR HCV генома. Амплификација овог региона се постиже коришћењем специфичних прајмера који су дизајнирани да амплификују HCV генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Детекција се остварује коришћењем једноструко закачених бакљи нуклеинске киселине које су присутне током амплификације циља и које се посебно хибридизују на ампликон у реалном времену. Свака бакља има флуорофор и квенчер. Када бакља није хибридизована у ампликону, гасилац је близу флуорофора и сузбија флуоресценцију. Када се бакља веже за ампликон, гасилац се помера даље од флуорофора и он ће емитовати сигнал на одређеној таласној дужини када је побуђен извором светлости. Како се више бакљи хибридизује са ампликоном, генерише се виши флуоресцентни сигнал. Време потребно да флуоресцентни сигнал достигне одређени праг

пропорционално је почетној концентрацији HCV. Свака реакција има интерни калибратор/интерну контролу (IC) који контролише варијације у обради узорка, амплификацији и детекцији. Концентрацију узорка одређује софтвер система Panther користећи HCV и IC сигнале за сваку реакцију и упоређујући их са информацијама о калибрацији.

Резиме за безбедност и перформансе

SSP (Сажетак сигурносних карактеристика и ефикасности) доступан је у Европској бази података о медицинским средствима (Eudamed) у којој је повезан са идентификаторима медицинског средства (Основни UDI-DI број медицинског средства). Да бисте пронашли SSP за тест Aptima HCV Quant Dx assay, погледајте основни јединствени идентификатор уређаја (BUDI): 54200455DIAGAPTHCVAJ.

Упозорења и мере опреза

A. За *in vitro* дијагностичку употребу.

B. За професионалну употребу.

C. Да бисте смањили опасност од неважећих резултата, пажљиво прочитајте комплетно упутство у паковању и *Упутство за оператера за Panther/Panther Fusion™ System* за процедуралне информације пре обављања теста на Panther систему.

D. За додатна конкретна упозорења, мере предострожности и процедуре за контролу контаминације, погледајте *Упутство за оператера за Panther/Panther Fusion систем*.

Информације релевантне за лабораторију

E. ОПРЕЗ: Контроле за овај тест садрже људску плазму. Плазма је нереактивна на површински антиген хепатитиса Б (HBsAg), антитела на HCV, антитела на HIV-1 и HIV-2 и HIV антиген када се тестира по процедурама које је лиценцирала Администрација за храну и лекове у САД. Поред тога, плазма је нереактивна на HCV RNK и HIV-1 RNK када се тестира лиценцираним тестовима нуклеинске киселине користећи обједињене узорке. Све материјале изведене из људске крви треба сматрати потенцијално заразним и њима треба руковати уз универзалне мере предострожности.[14,15,16]

F. Само особље које је адекватно обучено за употребу Aptima HCV Quant Dx теста и за руковање потенцијално инфективним материјалима треба да изврши ову процедуру. Ако дође до изливања, одмах дезинфикујте према одговарајућим процедурама на локацији.

G. Користите само испоручени или специфицирани лабораторијски прибор за једнократну употребу.

H. Примењујте рутинске лабораторијске мере предострожности. Не пипетирајте устима. Немојте јести, пити нити пушити у наменским радним просторима. Носите једнократне рукавице без пудера, заштиту за очи и лабораторијске мантиле приликом руковања узорцима и реагенсима из комплета. Темељно оперите руке након руковања узорцима и реагенсима из комплета.

I. Радне површине, пипете и друга опрема мора се редовно деконтаминирати коришћењем раствора натријум хипохлорита концентрације од 2,5% до 3,5% (0,35 M до 0,5 M).

J. Одложите све материјале који су дошли у контакт са узорцима и реагенсима у складу са локалним, државним и савезним прописима.[14,15,16,17] Темељно очистите и дезинфикујте све радне површине.

K. Контроле садрже натријум-азид као конзерванс. Не користите металне епрувете за пренос реагенса. Ако се раствори који садрже једињења натријум азида одлажу у водоводни систем, треба их разблажити и испрати великом количином текуће воде. Ове мере предострожности се препоручују да би се избегло накупљање наслага у металним цевима у којима би се могли развити експлозивни услови.

L. Добре стандардне праксе за молекуларне лабораторије укључују праћење животне средине. За праћење окружења у лабораторији, предлаже се следећи поступак:
   1. Набавите штапић са памучним врхом и упарите га са Aptima Specimen аликвотном епруветом (SAT).
   2. Означите сваки SAT на одговарајући начин.
   3. Напуните сваки SAT са 1 mL Aptima средства за разблаживање узорка.
   4. Да бисте сакупили површинске узорке, лагано навлажите тампон дејонизованом водом без нуклеазе.
   5. Обришите површину која вас занима вертикалним покретима од врха до дна. Окрените брис за отприлике пола окрета док бришете локацију.
   6. Одмах ставите узорак бриса у епрувету и нежно окрените брис у разблаживачу да бисте извукли потенцијалне материјале за брис. Притисните штапић са стране епрувете за транспорт да бисте извукли што је могуће више течности. Одбаците брис и затворите епрувету.
   7. Поновите кораке за преостале узорке брисева.
   8. Тест брис са молекуларним тестом.

Информације релевантне за узорак

M. Узорци могу бити заразни. Користите универзалне мере предострожности[14,15,16] када изводите овај тест. Одговарајуће методе руковања и одлагања треба да буду успостављене у складу са локалним прописима.[17] Само особље које је адекватно обучено за употребу Aptima HCV Quant Dx теста и обучено за руковање инфективним материјалима треба да обавља ову процедуру.

N. Одржавајте одговарајуће услове складиштења током транспорта узорака како бисте осигурали интегритет узорка. Стабилност узорка у условима транспорта који се разликују од препоручених није процењена.

O. Избегавајте унакрсну контаминацију током корака руковања узорцима. Будите посебно опрезни да избегнете контаминацију ширењем аеросола приликом лабављења или скидања поклопца узорака. Узорци могу садржавати изузетно високе нивое организама. Уверите се да посуде са узорцима не додирују једна другу и баците коришћене материјале без проласка преко отворене посуде. Замените рукавице ако дођу у контакт са узорком.

Информације релевантне за тест

P. Немојте користити комплет реагенса, калибратор или контроле након истека рока трајања.

Q. Немојте мењати, мешати или комбиновати реагенсе за анализу из комплета са различитим главним бројевима серије. Течности за тестирање могу бити различитих серија. Контроле и калибратор могу бити из различитих серија.

R. Избегавајте микробну и нуклеазну контаминацију реагенса.

S. Затворите реагенсе за тест и држите их на наведеним температурама. На ефикасност резултата теста може утицати неправилно складиштење комплета реагенса за тест. Погледајте *Захтеви за складиштење и руковање реагенсима* и *Panther System процедура тестирања* за више информација.

T. Немојте комбиновати никакве реагенсе за тест или течности без посебних упутстава. Не допуњавајте реагенсе или течности. Систем Panther проверава нивое реагенса.

U. Неки реагенси из овог комплета означени су ознакама ризика и безбедности.

Напомена: *Информације о опасностима одражавају класификације безбедносних листова (енгл. Safety Data Sheet, SDS) САД и ЕУ. Информације о опасностима специфичне за ваш регион потражите у документу SDS специфичном за регион у Библиотеци безбедносних листова на адреси www.hologicsds.com. Више информација о симболима потражите у легенди симбола на адреси www.hologic.com/package-inserts.*

Сигурносне информације за ЕУ	
—	**Реагенс за амплификацију** *МАГНЕЗИЈУМ ХЛОРИД 60—65%* — H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама. P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину. P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.
—	**Промотер реагенс** *МАГНЕЗИЈУМ ХЛОРИД 60—65%* — H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама. P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину. P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.
—	**Ензимски реагенс** *Triton X-100 1—5%* *HEPES 1—5%* — H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама. P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину. P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.



HCV VL комплет контрола

НАТРИЈУМ-АЗИД < 1%

—

ОПАСНОСТ

H300 – Смртоносно ако се прогута.
H410 – Веома токсично по живи свет у води са дуготрајним последицама.
P264 – Опрати лице, руке и сву изложену кожу детаљно након руковања.
P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину.
P301 + P310 – АКО СЕ ПРОГУТА: Одмах позвати ЦЕНТАР ЗА ТРОВАЊЕ или доктора/лекара
P321 — Специфичан третман (погледати додатна упутства за прву помоћ у овом одељку).
P330 — Испрати уста.
P391 – Покупите просуто.

—

HCV VL комплет калибратора

HEPES 15—20%
Лаури сулфатна литијумска со 5—10%
Литијум хидроксид, монохидрат 1—5%
Јантарна киселина 1—5%

—

H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама.
P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину.
P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.

—

Ензимски реконституциони раствор

Glycerol 20—25%
Triton X-100 5—10%
HEPES 1—5%

—

H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама.
P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину.
P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.

—

Реагенс за хватање циљних молекула

HEPES 15—20%
Лаури сулфатна литијумска со 5—10%
Литијум хидроксид, монохидрат 1—5%
Јантарна киселина 1—5%

—

H412 – Штетно за живи свет у води са дуготрајним последицама.
P273 – Избегавати испуштање/ослобађање у животну средину.
P501 – Одлагање садржаја/амбалаже у одобрено постројење за одлагање отпада.

Захтеви за складиштење и руковање реагенсима

A. Следећа табела приказује услове складиштења и стабилност за реагенсе, контроле и калибратор.

Реагенс	Складиштење неотвореног производа	Отворени комплет (реконституисан)	
		Складиштење	Стабилност
qHCV Реагенс за амплификацију	2 °C до 8 °C		
Реконституцијски раствор за амплификацију qHCV	2 °C до 8 °C	2°C до 8°C	30 дана[a]
Ензимски реагенс за qHCV	2 °C до 8 °C		
qHCV ензимски реконституциони раствор	2 °C до 8 °C	2°C до 8°C	30 дана[a]
Promoter реагенс за qHCV	2 °C до 8 °C		
qHCV Promoter реконструкциони раствор	2 °C до 8 °C	2°C до 8°C	30 дана[a]
Реагенс за хватање циља qHCV	2 °C до 8 °C	2°C до 8°C	30 дана[a]
qHCV NC CONTROL – (Негативна контрола)	од -15 °C до -35 °C	од 15 °C до 30 °C	Бочица за једнократну употребу Употребити у року од 24 сата
qHCV LPC CONTROL + (ниска позитивна контрола)	од -15 °C до -35 °C	од 15 °C до 30 °C	Бочица за једнократну употребу Употребити у року од 24 сата
qHCV HPC CONTROL + (висока позитивна контрола)	од -15 °C до -35 °C	од 15 °C до 30 °C	Бочица за једнократну употребу Употребити у року од 24 сата
qHCV PCAL (позитивни калибратор)	од -15 °C до -35 °C	од 15 °C до 30 °C	Бочица за једнократну употребу Употребити у року од 24 сата

[a] Када се реагенси уклоне из система Panther, треба их одмах вратити на одговарајућу температуру складиштења.

B. Одбаците све неискоришћене реконституисане реагенсе и реагенс за хватање циља (TCR) после 30 дана или после датума истека главне серије, шта год наступи прво.

C. Реагенси који се чувају у систему Panther имају 72 сата стабилности. Реагенси се могу убацити у систем Panther до 8 пута. Систем Panther евидентира сваки пут када се реагенси поставе.

D. Након одмрзавања калибратора, раствор мора бити бистар, односно не сме бити замућен или имати талог.

E. Promoter реагенс и реконституисани Promoter реагенс су фотосензитивни. Заштитите ове реагенсе од светлости током складиштења и припреме за употребу.

Сакупљање и складиштење узорака

Напомена: *Рукујте свим узорцима као да садрже потенцијално заразне реагенсе. Примењујте универзалне мере предострожности.*

Напомена: *Водите рачуна о томе да избегнете унакрсну контаминацију током корака руковања узорцима. На пример, одбаците коришћени материјал без проласка преко отворених епрувета.*

Напомена: *Препоручује се искључиво употреба пластичних секундарних епрувета за складиштење.*

Могу се користити узорци пуне крви прикупљени у следећим стакленим или пластичним епруветама:

- Епрувете које садрже етилендиаминтетрасирћетну киселину (EDTA) или киселу цитрат декстрозу (ACD) антикоагуланаса или
- Епрувете за припрему плазме (PPT-ови)
- Епрувете са серумом
- Епрувете за одвајање серума (SSTs)

За серум, пустите да се формира угрушак пре даље обраде.

A. Узимање узорака

Комплетна крв се може чувати на температури од 2 °C до 30 °C и мора се центрифугирати у року од 6 сати од прикупљања узорка. Одвојите плазму или серум од пелетираних црвених крвних зрнаца пратећи упутства произвођача за епрувету која се користи. Плазма или серум се могу тестирати на Panther систему у примарној епрувети или пренети у секундарну епрувету као што је Aptima Specimen Aliquot епрувета. Да би се добио реакциони волумен од 500 µL, минимална запремина плазме или серума за примарне епрувете је до 1 200 µL, а за секундарне епрувете минимална запремина је 700 µL. Следећа табела идентификује захтеве за мртву запремину за сваки тип примарне и секундарне цеви.

Епрувета (величина и тип)	Мртва запремина на систему Panther
Aptima аликвотна епрувета за узорке (SAT)	0.2 mL
12x75 mm	0.5 mL
13x100 mm	0.5 mL
13 x 100 mm са гелом	0.3 mL
16 x 100 mm са гелом	0.7 mL

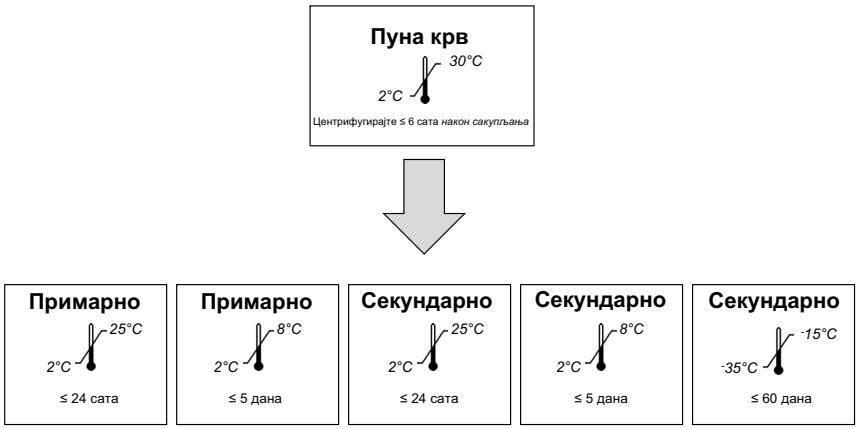
Ако се одмах не тестирају, плазма и серум се могу чувати у складу са спецификацијама у наставку. Ако се пренесе у секундарну епрувету, плазма или серум може бити замрзнут на -20 °C. Немојте одмрзавати у више од 3 циклуса након замрзавања. Немојте замрзавати узорке у EDTA, ACD или примарним епруветама за прикупљање серума.

B. Услови складиштења узорака

1. EDTA и ACD узорци плазме

Комплетна крв се може чувати на температури од 2 °C до 30 °C и мора се центрифугирати у року од 6 сати од прикупљања узорка. Плазма се тада може чувати под једним од следећих услова:

- У примарној или секундарној епрувети за узимање узорака на 2 °C до 25 °C до 24 сата,
- У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на 2 °C до 8 °C до 5 дана, или
- У секундарној епрувети на -20 °C до 60 дана.

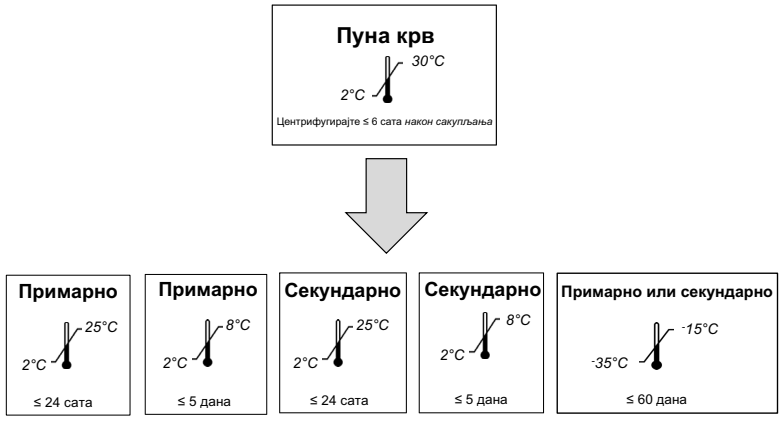


Слика 1. Услови складиштења за EDTA/ACD епрувете

2. PPT узорци

Комплетна крв се може чувати на температури од 2 °C до 30 °C и мора се центрифугирати у року од 6 сати од прикупљања узорка. Плазма се тада може чувати под једним од следећих услова:

- У примарној или секундарној епрувети за узимање узорака на 2 °C до 25 °C до 24 сата,
- У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на 2 °C до 8 °C до 5 дана, или
- У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на -20 °C до 60 дана.

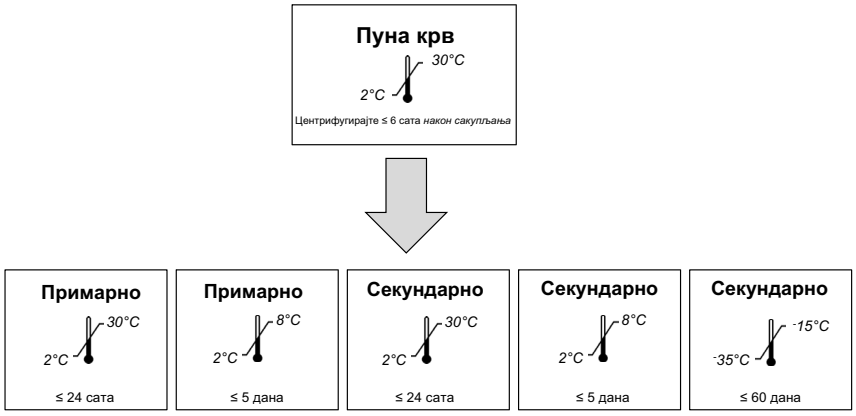


Слика 2. Услови складиштења за PPT-ове

3. Епрувете за узорке серума

   Комплетна крв се може чувати на температури од 2 °C до 30 °C и мора се центрифугирати у року од 6 сати од прикупљања узорка. Серум се тада може чувати под једним од следећих услова:

   - У примарној или секундарној епрувети за сакупљање на 2 °C до 30 °C до 24 сата,
   - У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на 2 °C до 8 °C до 5 дана, или
   - У секундарној епрувети на -20 °C до 60 дана.

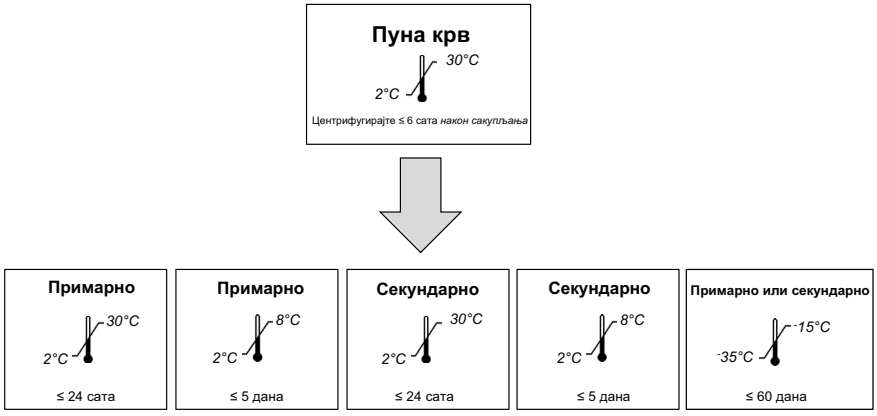


Слика 3. Услови складиштења епрувета са серумом

4. SST узорци

   Комплетна крв се може чувати на температури од 2 °C до 30 °C и мора се центрифугирати у року од 6 сати од прикупљања узорка. Серум се тада може чувати под једним од следећих услова:

   - У примарној или секундарној епрувети за сакупљање на 2 °C до 30 °C до 24 сата,
   - У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на 2 °C до 8 °C до 5 дана, или
   - У примарној епрувети за сакупљање или секундарној епрувети на -20 °C до 60 дана.



Слика 4. Услови складиштења за SST-ова

C. Дуготрајно замрзнуто складиштење

Узорци плазме или серума могу се чувати на -65 °C до -70 °C до 60 дана у SAT-овима.

D. Разблаживање узорака плазме и серума

Узорци плазме и серума се могу разблажити у SAT или секундарној епрувети за тестирање на Panther систему. Погледајте одељак *Panther System процедура тестирања*, корак E.5 у наставку за више информација.

⚠ *Дијагностичко тумачење не треба правити на основу резултата „Није детектовано“ за узорке серума или плазме који су разблажени. Набавите нови неразблажени узорак и поновите тест.*

Напомена: *Ако је узорак разблажен, треба га тестирати одмах након разблажења. Не замрзавајте разблажени узорак.*

Узорци на Panther систему

Узорци се могу оставити на Panther систему неотворени до 8 сати. Узорци се могу уклонити из система Panther и тестирати све док укупно време на систему не прелази 8 сати пре пипетирања узорка помоћу Panther система.

Транспорт узорака

Одржавајте услове складиштења узорака као што је описано у одељку *Сакупљање и складиштење узорака*.

Напомена: *Отпрема узорака мора се вршити у складу са важећим националним, међународним и регионалним прописима о транспорту.*

Систем Panther

Реагенси за Aptima HCV Quant Dx тест су наведени у наставку за Panther систем. Идентификациони симболи реагенса су такође наведени поред назива реагенса.

Обезбеђени реагенси и материјали

Aptima HCV Quant Dx Assay Kit, 100 тестова кат. No. PRD-03506
(1 кутија за анализу, 1 комплет калибратора и 1 комплет контрола)
Додатни калибратори и контроле могу се наручити посебно. Погледајте одговарајуће каталошке бројеве у наставку.

Aptima HCV Quant Dx Assay кутија
(по пријему чувати на температури од -2 °C до -8 °C)

Symbol	Компонента	Количина
A	**qHCV Реагенс за амплификацију** *Неинфективне нуклеинске киселине осушене у пуферованом раствору.*	1 бочица
E	**Ензимски реагенс за qHCV** *Реверзна транскриптаза и RNK полимераза осушене у HEPES пуферованом раствору.*	1 бочица
PRO	**Promoter реагенс за qHCV** *Неинфективне нуклеинске киселине осушене у пуферованом раствору.*	1 бочица
AR	**Реконституцијски раствор за амплификацију qHCV** *Водени раствор који садржи глицерол и конзервансе.*	1 x 7.2 mL
ER	**qHCV ензимски реконструкциони раствор** *HEPES пуферовани раствор који садржи сурфактант и глицерол.*	1 x 5.8 mL
PROR	**qHCV Promoter реконструкциони раствор** *Водени раствор који садржи глицерол и конзервансе.*	1 x 4.5 mL
TCR	**Реагенс за хватање циља qHCV** *Нуклеинске киселине у пуферованом раствору соли који садржи чврсту фазу, неинфективне нуклеинске киселине и унутрашњи калибратор.*	1 x 72.0 mL
	Обујмице за реконституцију	3
	Лист бар кодова главне серије	1 лист

Aptima HCV Quant Dx комплет калибратора (кат. Бр. PRD-03507)
(по пријему чувати на температури од -15 °C до -35 °C)

Симбол	Компонента	Количина
PCAL	**qHCV позитивни калибратор** *Транскрипт у пуферском раствору.*	5 x 2.5 mL
	Налепница са бар-кодом калибратора	—

Aptima HCV Quant Dx комплет контрола (кат. Бр. PRD-03508) (по пријему чувати на температури од -15 °C до -35 °C)		
Симбол	**Компонента**	**Количина**
NC	**qHCV негативна контрола** *Дефибринисана хумана плазма негативна на CMV која садржи гентамицин и 0,2% натријум азида као конзервансе.*	5 x 0.8 mL
LPC	**qHCV ниска позитивна контрола** *Не-инфективна HCV Armored RNK дефибринисана људска плазма која садржи гентамицин и 0,2% натријум азида као конзервансе.*	5 x 0.8 mL
HPC	**qHCV висока позитивна контрола** *Не-инфективна HCV Armored RNK дефибринисана људска плазма која садржи гентамицин и 0,2% натријум азида као конзервансе.*	5 x 0.8 mL
	Налепница с бар-кодом контроле	—

Потребни су материјали, али су доступни засебно

Напомена: *Материјали доступни код компаније Hologic имају каталошке бројеве, осим ако није другачије назначено.*

Материјал	**Кат. Бр.**
Panther™ систем	303095
Panther Fusion™ систем	PRD-04172
Panther™ систем, континуална течност и отпад (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HCV Quant Dx Controls Kit	PRD-03508
Aptima® HCV Quant Dx комплет калибратора	PRD-03507
Panther Run Kit за тестове у реалном времену (само за тестове у реалном времену)	PRD-03455 (5000 тестова)
Aptima® комплет течности за тестирање (познат и као универзални комплет течности) *садржи Aptima® раствор за прање, Aptima® пуфер за деактивациону течност и Aptima® уљани реагенс*	303014 (1000 тестова)
Јединице са више епрувета (енгл. Multi-tube units, MTU)	104772-02
Panther™ комплет за корпу за смеће	902731
Panther™ поклопац корпе за смеће	504405
Или, Panther™ System Run комплет *(при извођењу TMA тестова који нису у реалном времену паралелно са TMA тестовима у реалном времену) садржи MTU јединице, кесе за отпад, поклопце за канте за отпад, аутоматску детекцију и тестне течности*	303096 (5000 тестова)

Материјал	Кат. Бр.
Врхови, 1 000 µL, филтрирани, сензор за течност, проводљиво и за одлагање	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan)
Нису сви производи доступни у свим регионима. Обратите се свом представнику за информације које су специфичне за регион.	MME-04128
Избељивач 5% до 8,25% (0,7 M до 1,16 M) раствор натријум хипохлорита	—
Рукавице без пудера за једнократну употребу	—
Заменски непропусни чепови	103036A
Заменски поклопци за реагенс	
Бочице за реконституцију реагенса за амплификацију, ензим и промотор	CL0041 (100 caps)
TCR боца	CL0040 (100 caps)
Покривачи лабораторијских клупа са пластичним задњим делом	—
Марамице које не остављају длачице	—
Пипетор	—
Tips	—
Опције примарне сабирне епрувете:	
13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Центрифуга	—
Мешалица Vortex	—

Додатни материјали

Материјал	Кат. бр.
Опције за секундарну епрувету:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima епрувете за аликвотирање узорка (SAT-ови) (100 у пакету)	FAB-18184
Поклопац епрувете за транспорт (100 у пакету) *поклопац за SAT*	504415
Aptima® разблаживач узорака	PRD-03003
Aptima® комплет разблаживача узорака *садржи разблаживач узорка, 100 SAT епрувета и 100 поклопаца*	PRD-03478
Пипете за пренос	—
Комерцијално доступни панели	—
Штапићи са памуком за брисове	—
Клацкалица за епрувету	PRD-03488

Panther System процедура тестирања

Напомена: *Погледајте Приручник за кориснике система Panther / Panther Fusion за додатне информације о поступку.*

A. Припрема радног подручја

1. Очистите радне површине на којима ће се припремати реагенси. Обришите радне површине 2,5–3,5% раствором натријум хипохлорита (0,35–0,5 M). Сачекајте да раствор натријум хипохлорита буде у контакту са површинама најмање 1 минут а затим исперите дејонизованом водом (енгл. deionized, DI). Не дозволите да се раствор натријум хипохлорита осуши. Покријте површину клупе чистим упијајућим прекривачима лабораторијских столова са пластичном подлогом.
2. Очистите посебну радну површину на којој ће се припремати узорци. Користите горе описану процедуру за чишћење (корак A.1).
3. Очистите све пипеторе. Користите горе описану процедуру за чишћење (корак A.1).

B. Припрема калибратора и контрола

Оставите калибратор и контроле да достигну 15 °C до 30 °C пре обраде на следећи начин:

1. Извадите калибратор и контроле из складишта (-15°C до -35°C) и ставите их на температуру од 15°C до 30°C. Током процеса одмрзавања, нежно окрећите сваку епрувету да бисте добро промешали. Уверите се да је садржај епрувете потпуно одмрзнут пре употребе.

   Опција. Калибратор и контролне епрувете се могу поставити на клацкалицу за епрувету да се добро промешају. Уверите се да је садржај епрувете потпуно одмрзнут пре употребе.

   Напомена: *Избегавајте стварање претеране пене приликом обртања калибратора и контрола. Пена омета мерење нивоа у систему Panther.*

2. Када се садржај епрувете одмрзне, осушите спољашњу страну епрувете чистом, сувом марамицом за једнократну употребу.
3. Да бисте спречили контаминацију, не отварајте епрувете у овом тренутку.

C. Реконституција реагенса/припрема новог комплета

Напомена: *Реконституцију реагенса треба извршити пре почетка било каквог рада на систему Panther.*

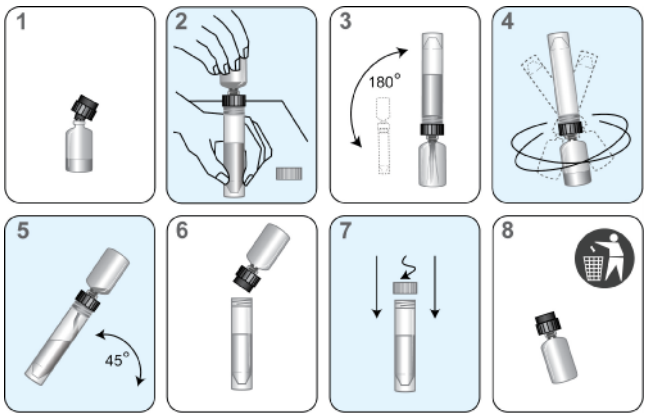
1. Да бисте припремили реагенс за хватање циља (TCR), урадите следеће:
   a. Уклоните TCR из складишта (2 °C до 8 °C). Проверите број серије на TCR боци да бисте се уверили да се поклапа са бројем серије на листу бар кодова главне серије.
   b. Одмах снажно протресите TCR боцу 10 пута. Дозволите да TCR боце остану на температури од 15 °C до 30 °C да би се угрејале бар 45 минута. Током овог периода, завртите и окрените TCR боцу на сваких 10 минута.

      Опција. TCR боца се може припремити на клацкалици за епрувету пратећи ова упутства: Уклоните TCR из складишта (2 °C до 8 °C) и одмах снажно протресите 10 пута. Поставите TCR боцу на клацкалицу и оставите TCR на 15 °C до 30 °C да се загреје најмање 45 минута.

c. Уверите се да је сав талог у раствору и да су магнетне честице суспендоване пре употребе.

2. Да бисте реконституисали реагенсе за амплификацију, ензим и промотер, урадите следеће:
   a. Уклоните лиофилизоване реагенсе и одговарајуће растворе за реконституцију из складишта (2 °C до 8 °C). Упарите сваки раствор за реконституцију са његовим лиофилизованим реагенсом.
   b. Уверите се да раствор за реконституцију и лиофилизовани реагенс имају одговарајуће боје на етикети. Проверите бројеве серија на листу бар кодова главне серије да бисте били сигурни да су упарени одговарајући реагенси.
      i. Отворите бочицу са лиофилизованим реагенсом уклањањем металне заптивке и гуменог чепа.
      ii. Чврсто уметните урезани крај обујмице за реконституцију (црни) на бочицу (Слика 5, корак 1).
      iii. Отворите одговарајућу боцу раствора за реконституцију и поставите поклопац на чисту, покривену радну површину.
      iv. Поставите боцу са раствором за реконституцију на стабилну површину (нпр. клупу). Затим окрените бочицу са лиофилизованим реагенсом преко бочице са раствором за реконституцију и чврсто причврстите обујмицу на бочицу са раствором за реконституцију (Слика 5, корак 2).
      v. Полако преокрените састављене бочице (бочица причвршћена за бочицу са раствором) да бисте омогућили да раствор исцури у стаклену бочицу (Слика 5, корак 3).
      vi. Подигните састављене бочице и вртите их најмање 10 секунди (Слика 5, корак 4).
      vii. Сачекајте најмање 30 минута да лиофилизовани реагенс пређе у раствор.
      viii. Након што је лиофилизовани реагенс отишао у раствор, мешајте састављене боце најмање 10 секунди, а затим лагано протресите раствор у стакленој бочици напред-назад да се добро промеша.
   c. Полако поново нагните састављене бочице да бисте омогућили да се сав раствор исцеди назад у бочицу са раствором за реконституцију (Слика 5, корак 5).
   d. Уклоните огрлицу за реконституцију и стаклену бочицу (Слика 5, корак 6).
   e. Поново затворите боцу. Забележите иницијале оператера и датум реконституције на етикети (Слика 5, корак 7).
   f. Одбаците огрлицу за реконституцију и стаклену бочицу (Слика 5, корак 8).

Упозорење: *Избегавајте стварање превелике пене приликом реконституисања реагенса. Пена омета мерење нивоа у систему Panther.*



Слика 5. Процес реконституције реагенса

D. Припрема реагенса за претходно припремљене реагенсе

1. Уклоните претходно припремљене реагенсе из складишта (2 °C до 8 °C).
2. Претходно припремљени реагенси за амплификацију, ензим, промотор и TCR морају достићи 15 °C до 30 °C пре почетка теста.
3. За претходно припремљен TCR, извршите корак C.1 наведен изнад пре убацивања на систем.
4. Завртите и окрените реагенсе за појачавање, ензим и промотор да се добро измешају пре убацивања у систем. Избегавајте стварање превелике пене приликом инвертовања реагенса.

   Опција: Претходно припремљени реагенси се могу припремити на клацкалици за епрувету у складу са овим упутствима: Уклоните реагенсе из складишта (од 2 °C до 8 °C). Поставите реагенсе на клацкалицу за епрувету и оставите да се загрева на температури од 15 °C до 30 °C најмање 30 минута.
5. Не препуњавајте боце за реагенсе. Систем Panther препознаје и одбацује препуњене боце.

E. Руковање узорцима

1. Уверите се да су обрађени узорци у примарним епруветама или неразређени узорци у секундарним епруветама правилно ускладиштени према одељку *Сакупљање и складиштење узорака*.
2. Уверите се да су смрзнути узорци добро одмрзнути. Одмрзнуте узорке мешајте 3 до 5 секунди да се добро измешају.
3. Дозволите узорцима да достигну температуру од 15 °C до 30 °C пре обраде. Погледајте одељак *Узорци на Panther систему* за додатне информације о убацивању.
4. Уверите се да свака примарна епрувета за сакупљање садржи до 1200 µL узорка или да сваки SAT садржи најмање 700 µL узорка. Погледајте приложену табелу у одељку *Узимање узорака* да бисте идентификовали захтеве мртве запремине за сваку врста примарне и секундарне епрувете. Ако је неопходно разређивање узорка, погледајте корак E.5 у наставку за додатне информације.

5. Разблажите узорак плазме или серума 1:3 у SAT или 1:100 у секундарној епрувети.

   Узорак се може разблажити у секундарној епрувети за тестирање на Panther систему.

⚠ *Дијагностичко тумачење не треба правити на основу резултата „Није детектовано“ за узорке серума или плазме који су разблажени. Набавите нови неразблажени узорак и поновите тест.*

Напомена: *Ако је узорак разблажен, мора се тестирати одмах након разблаживања.*

a. Разблаживање узорака мале запремине

   Запремина узорака се може повећати на минималну потребну запремину (700 µL) користећи Aptima разблаживач узорка. Узорци са најмање 240 µL могу се разблажити са два дела разблаживача узорка (1:3) на следећи начин:

   i. Ставите 240 µL узорка у SAT.

   ii. Додајте 480 µL Aptima средства за разблаживање узорка.

   iii. Затворите епрувету.

   iv. Лагано окрените 5 пута да се промеша.

   Узорци разблажени на 1:3 могу се тестирати коришћењем опције 1:3 на систему Panther (погледајте *Приручник за корисника система Panther/ Panther Fusion System* за више информација). Софтвер ће аутоматски извести уредан резултат применом фактора разблажења. Ови узорци ће бити означени као разблажени узорци.

b. Разблаживање узорака високог титра

   Ако је резултат узорка изнад горње границе квантитације (ULoQ), може се разблажити са 99 делова Aptima разблаживача узорка (1:100) на следећи начин:

   i. Ставите 30 µL узорка у SAT или секундарну епрувету.

   ii. Додајте 2 970 µL Aptima средства за разблаживање узорка.

   iii. Затворите епрувету.

   iv. Лагано окрените 5 пута да се промеша.

   Узорци разблажени на 1:100 могу се тестирати коришћењем опције 1:100 на систему Panther (погледајте *Приручник за корисника система* Panther/ Panther Fusion System за више информација). Софтвер ће аутоматски извести уредан резултат применом фактора разблажења. Ови узорци ће бити означени као разблажени узорци.

Напомена: *За разблажене узорке са чистим концентрацијама већим од ULoQ, резултати ће бити пријављени користећи научну нотацију.*

6. Непосредно пре постављања узорака у сталак за узорке, центрифугирајте сваки узорак на од 1000 до 3000*g* за 10 минута. Не скидајте поклопце. Мехурићи у епрувети угрожавају одређивање нивоа система Panther.

   Погледајте одељак *Припрема система*, корак F.2 у наставку, за информације о пуњењу носача и уклањању поклопаца.

F. Припрема система

1. Подесите систем према упутствима у *Приручнику за оператера за Panther/ Panther Fusion систем* и *Процедуралним напоменама.* Уверите се да се користе сталци за реагенсе и TCR адаптери одговарајуће величине.
2. Убаците узорке у сталак за узорке. Извршите следеће кораке за сваку епрувету за узорке (узорак и, када је потребно, калибратор и контроле):
   a. Олабавите један поклопац епрувете за узорак, али га још увек немојте скидати.

      Напомена: *Будите посебно опрезни да избегнете контаминацију ширењем аеросола. Нежно олабавите поклопце на узорцима.*

   b. Ставите епрувету за узорке у сталак за узорке.
   c. Поновите кораке 2.a и 2.b за сваки преостали узорак.
   d. Након што су узорци убачени у сталак за узорке, уклоните и баците сваки поклопац епрувете за узорке у једном сталку за узорке. Да бисте избегли контаминацију, не прелазите поклопцем преко других сталака за епрувете или епрувета за узорке.
   e. Ако је потребно, користите нову пипету за једнократну употребу да бисте уклонили мехуриће или пену.
   f. Када се уклони последњи поклопац, убаците сталак за узорке у одељак за узорке.

      Напомена: *Ако истовремено изводите друге тестове и типове узорака, причврстите држач за узорке пре него што ставите сталак за узорке у лежиште за узорке.*

   g. Поновите кораке од 2.a до 2.f за следећи носач за узорке.

Процедуралним напоменама

A. Калибратори и контроле

1. Епрувете за позитивни калибратор qHCV, qHCV ниска позитивна контрола, qHCV висока позитивна контрола и qHCV негативна контрола могу се убацити у било ком положају на носачу за узорке и на било којој траци за узорке на Panther систему. Пипетирање узорка ће почети када се испуни један од следећа два услова:
   a. Систем тренутно обрађује калибратор и контроле.
   b. Важећи резултати за калибратор и контроле су регистровани у систему.
2. Након што се епрувете калибратора и контрола пипетирају и обраде за Aptima HCV Quant Dx комплет реагенаса за тест, узорци могу да се тестирају са повезаним, реконституционим комплетом за до 24 сата **осим ако:**
   a. Резултат калибратора или резултати контроле су неважећи.
   b. Повезани комплет реагенса за тест се уклања из система.
   c. одговарајући комплет реагенаса комплета премаши граничне вредности стабилности.
3. калибратор и свака контролна епрувета могу се користити једном. покушаји за употребу епрувете једном могу да доведу до грешака приликом обраде.

B. Пудер из рукавица

Као и у сваком систему реагенса, вишак пудера на неким рукавицама може изазвати контаминацију отворених епрувета. Препоручују се рукавице без пудера.

Контрола квалитета

Оператер може поништити резултате теста или узорка ако се уоче техничке потешкоће, потешкоће оператера или инструмента током извођења теста и ако су оне документоване. У овом случају, узорци морају да се тестирају поново.

Калибрација теста

Да би се добили валидни резултати, калибрација теста мора бити завршена. Један позитивни калибратор се изводи у три примерка сваки пут када се комплет реагенса убаци у систем Panther. Када се успостави, калибрација важи до 24 сата. Софтвер на систему Panther упозорава оператера када је потребна калибрација. Оператер скенира коефицијент калибрације који се налази на листу бар кодова главне серије која се испоручује са сваким комплетом реагенса.

Током обраде, критеријуми за прихватање калибратора се аутоматски верификују софтвером на систему Panther. Ако су мање од две реплике калибратора валидне, софтвер аутоматски поништава рад. Узорци у неважећем циклусу морају бити поново тестирани коришћењем свеже припремљеног калибратора и свеже припремљених контрола.

Негативне и позитивне контроле

Да би се генерисали валидни резултати, скуп контрола теста мора бити тестиран. Једна реплика негативне контроле, ниске позитивне контроле и високе позитивне контроле мора се тестирати сваки пут када се комплет реагенса убаци у Panther систем. Једном успостављене контроле важе 24 сата. Софтвер на систему Panther упозорава оператера када су потребне контроле.

Током обраде, критеријуми за прихватање контрола су аутоматски верификовани софтвером на систему Panther. Да би се генерисали валидни резултати, негативна контрола мора дати резултат „Није откривена”, а позитивне контроле морају дати резултате у оквиру (LPC номинални циљ: 2,36 $\log_{10}$ IU/mL, HPC номинални циљ: 5,36 $\log_{10}$ IU/mL). Ако било која од контрола има неважећи резултат, софтвер аутоматски поништава покретање. Узорци у неважећем циклусу морају бити поново тестирани коришћењем свеже припремљеног калибратора и свеже припремљених контрола.

Интерни калибратор/интерна контрола

Сваки узорак садржи интерни калибратор/интерну контролу (IC). Током обраде, критеријуми прихватања IC-а су аутоматски верификовани од стране софтвера система Panther. Ако је IC резултат неважећи, резултат узорка је неважећи. Сваки узорак са неважећим IC резултатом мора бити поново тестиран да би се добио валидан резултат.

Софтвер система Panther је осмишљен тако да прецизно верификује процесе када се процедуре изводе у складу са упутствима која се налазе у овом упутству у паковању и *Приручнику за корисника система Panther/Panther Fusion*.

Интерпретација резултата

Panther систем аутоматски одређује концентрацију HCV RNK за узорке и контроле упоређивањем резултата са калибрационом кривом. HCV RNK концентрације су пријављене у IU/mL и евиденцијама$_{10}$ IU/mL. Тумачење резултата је дато у Табела 1. Ако се за разблажене узорке користи разблаживање 1:3 или 1:100, Panther систем аутоматски израчунава концентрацију HCV RNK за чист узорак множењем разређене концентрације фактором разблажења и разблажени примерци се означавају као разблажени.

Напомена: *За разблажене узорке, резултати наведени као „Није откривено" или „<10 откривено" могу се добити разблаживањем узорка са концентрацијом изнад, али близу LoD или LLoQ (граница детекције или доња граница квантитације). Препоручује се узимање и тестирање још једног неразблаженог узорка ако се не добије квантитативни резултат.*

Panther систем не даје квалитативни резултат (тј. „Реактиван" или „Нереактиван") за дијагностичку употребу. Оператер мора да протумачи пријављену концентрацију HCV RNK у квалитативни резултат (Табела 1). Узорци са резултатима наведеним као „Није откривено" нису реактивни за HCV RNK. Узорци са резултатима наведеним као „<10 откривено" са резултатима наведеним у линеарном опсегу, и >100.000.000 (горња граница квантитације) указује да је откривена HCV RNK и да су ови узорци реактивни на HCV RNK.

Табела 1: Тумачење резултата

Пријављен резултат за Aptima HCV Quant Dx тест		Тумачење концентрације HCV RNK	Квалитативна интерпретација дијагностике корисника[a]
IU/mL	Log_{10} вредност[b]		
Није откривено	Није откривено	HCV RNK није откривен.	Нереактиван за HCV RNK
< 10 детектовано	< 1.00	HCV RNK је откривен али на нивоу испод LLoQ	Реактивно за HCV RNK
10 до 100,000,000	1.00 до 8.00	Концентрација HCV RNK је у линеарном опсегу од 10 до 100.000.000 IU/mL	Реактивно за HCV RNK
> 100,000,000	> 8.00	Концентрација HCV RNK је изнад ULoQ	Реактивно за HCV RNK
Invalid[c]	Invalid[c]	Дошло је до грешке у генерацији резултата. Узорак треба поново тестирати	Неважећи

[a] Дијагностичка интерпретација може да се направи од узорака плазме или серума који нису разблажени.
[b] Вредност је скраћена на два децимална места.
[c] Неважећи резултати су приказани фонтом плаве боје.

Критеријуми прихватљивости за сваку од контрола Aptima HCV Quant теста су наведени у Табела 2.

Напомена: *Опсег опоравка који је наведен у наставку се помера на основу додељене вредности сваке одређене серије. Погледајте додељену концентрацију наведену на листи бар-кодова контроле која је испоручена уз сваку кутију контроле.*

Табела 2: Критеријум за прихватање за опсег опоравка за Aptima HCV Quant Dx контроле теста

Компонента	Опсег опоравка за валидна тестирања
Негативна контрола	N/A
Ниска позитивна контрола	+/- 0.5 log_{10} IU/mL
Висока позитивна контрола	+/- 0.5 log_{10} IU/mL

Ограничења

A. Употреба овог теста је ограничена на особље које је обучено за ову процедуру. Непоштовање упутстава наведених у овом паковању може довести до погрешних резултата.

B. Поуздани резултати зависе од адекватног прикупљања, транспорта, складиштења и обраде узорака.

C. Иако ретке, мутације унутар високо очуваних региона вирусног генома покривених прајмерима и/или сондама у тесту Aptima HCV Quant Dx assay могу довести до неуспеха у откривању вируса.

Аналитичке перформансе

Граница детекције (LoD) коришћењем 2. међународног стандарда СЗО

Ограничење за детекцију (LoD) дефинисано је као концентрација HCV RNK која је откривена на 95% или већој вероватноћи у складу са CLSI EP17-A2.[18]

LoD је одређен панелима за тестирање 2. међународног стандарда СЗО за RNK вируса хепатитиса C (NIBSC 96/798 генотип 1) разблажених у HCV негативној хуманој EDTA плазми и серуму. Минимално 36 понављања сваког разблажења је тестирано са сваком од три серије реагенса за најмање 108 понављања по разблажењу. Probit анализа је извршена да би се генерисала предвиђена граница детекције. LoD вредности приказане су резултати из серије реагенса са највишом предвиђеном границом детекције. 95% LoD за Aptima HCV Quant Dx тест који користи други међународни стандард СЗО је 4,3 IU/mL за плазму и 3,9 IU/mL за серум.

Граница детекције код HCV генотипова

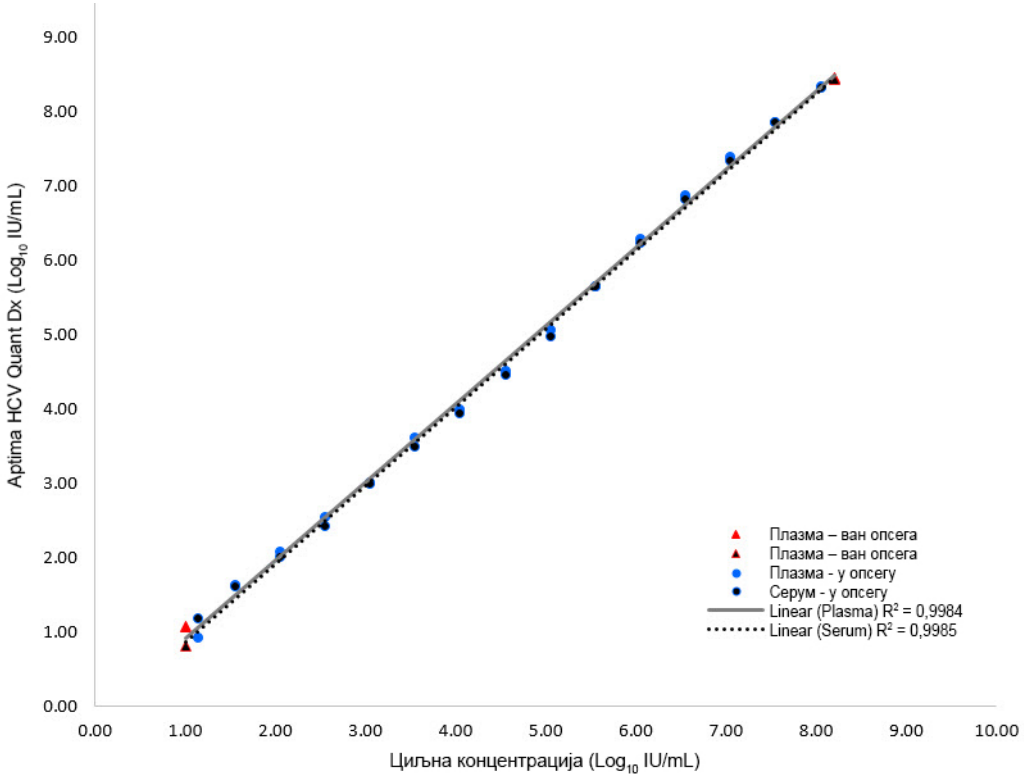
LoD је одређен тестирањем разблажења HCV позитивних клиничких узорака за генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 у HCV негативној хуманој плазми и серуму. Концентрације су одређене коришћењем одобреног теста. Минимално 20 понављања сваког разблажења је тестирано са сваком од три серије реагенса за најмање 60 понављања по разблажењу. Probit анализа је извршена да би се генерисале 95% предвиђених граница детекције. LoD вредности приказане у Табела 3 су резултати из серије реагенса са највишом предвиђеном границом детекције.

Табела 3: Граница детекције код HCV генотипова коришћењем клиничких узорака

Генотип	Предвиђена граница детекције	Концентрација (IU/mL)	
		Плазма	Серум
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

Линеарни опсег

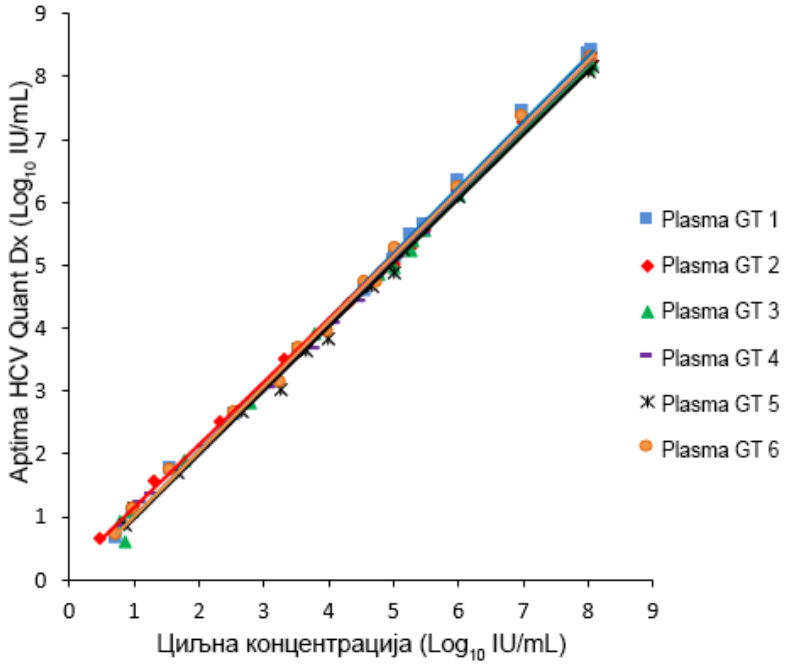
Линеарни опсег је утврђен тестирањем панела HCV Armored RNK разблажене у HCV негативној хуманој плазми и серуму према CLSI EP06-A.[19] Панели у опсегу концентрације од 1.0 log_{10} IU/mL to 8.2 log_{10} IU/mL. Aptima HCV Quant Dx тест је показао линеарност у целом тестираном опсегу, са горњом границом квантитације (ULoQ) од 8,0 log_{10} IU/mL, као што је приказано на Слика 6.



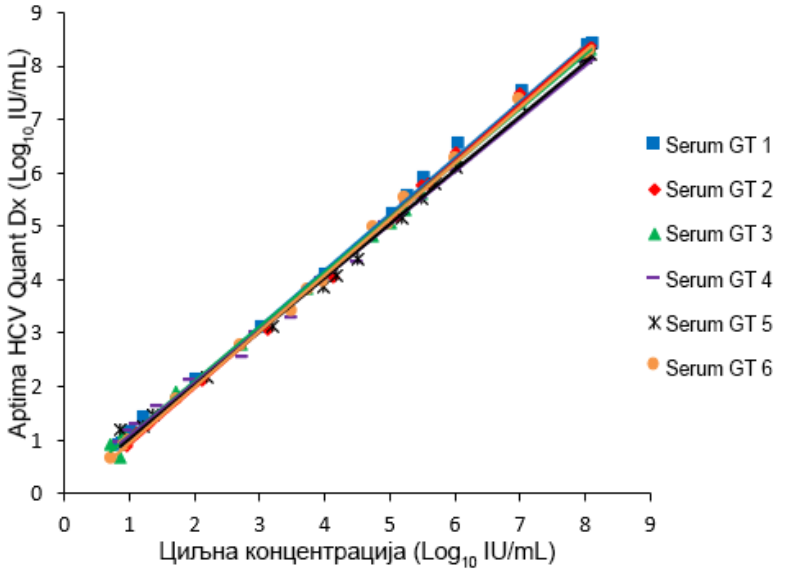
Слика 6. Линеарност у плазми и серуму

Линеарност кроз HCV генотипове

Линеарност и линеарни опсег HCV генотипова од 1 (1a за плазму и 1b за серум) до 6 утврђени су тестирањем разблажених појединачних клиничких позитивних резултата, по једног за сваки HCV генотип за нижи опсег теста, комбиновано са aRNK (HCV 1a) за виши опсег теста (изнад 100.000 IU/mL). Разблажења у негативној људској плазми и серуму тестирана су за све генотипове. Линеарност је показана за свих шест генотипова у тестираном опсегу као што је приказано на Слика 7 за плазму и Слика 8 за серум.



Слика 7. Линеарни опсег и линеарност (плазма)



Слика 8. Линеарни опсег и линеарност (серум)

Доња граница квантификације помоћу 2. међународног стандарда СЗО

Доња граница квантификације (LLoQ) је дефинисана као најнижа концентрација при којој се HCV RNK поуздано квантификује у оквиру укупне грешке, према CLSI EP17-A2.[18] Укупна грешка је процењена помоћу две методе: Укупна аналитичка грешка (TAE) = |bias| + 2SD, и укупна грешка (TE) = SQRT(2) x 2SD. Да би се осигурала тачност и прецизност мерења, укупна грешка Aptima HCV Quant Dx теста је постављена на $\log_{10}$IU/mL (тј., на LLoQ, разлика између два мерења од више од 1 $\log_{10}$ IU/mL је статистички значајна).

LLoQ је одређен панелима за тестирање 2. међународног стандарда СЗО за RNK вируса хепатитиса C (NIBSC 96/798 генотип 1) разблажених у HCV негативној хуманој плазми и серуму. Тридесет шест (36) понављања сваког разблажења је тестирано са сваком од три серије реагенса за најмање 108 понављања по разблажењу. Резултати из серије реагенса са највећом концентрацијом једнаком или већом од LoD и испуњавање TE и TAE захтева приказаних у Табела 4 за плазму и Табела 5 за серум. LLoQ за 2. међународни стандард СЗО је 7 IU/mL (0,82 $\log_{10}$ IU/mL) за плазму и 9 IU/mL (0,93 $\log_{10}$ IU/mL) за серум као што је наведено у Табела 6. LLoQ је установљен за све генотипове (погледајте одељак *Одређивање доње границе квантификације (LLoQ) за HCV генотипове*). Ови подаци о генотипу утврђују укупни LLoQ за тест као 10 IU/mL.

Табела 4: LLoQ Коришћење 2. међународног стандарда СЗО за HCV разблажен у плазми

Серија реагенса	Aptima HCV Quant Dx (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IU/mL)	SD ($\log_{10}$ IU/mL)	Bias ($\log_{10}$ IU/mL)	Израчунато TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Израчунато TAE ($\log_{10}$ 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=стандардна девијација

Табела 5: LLoQ Коришћење 2. међународног стандарда СЗО за HCV разблажен у серуму

Серија реагенса	Aptima HCV Quant Dx (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IU/mL)	SD ($\log_{10}$ IU/mL)	Bias ($\log_{10}$ IU/mL)	Израчунато TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Израчунато TAE ($\log_{10}$ 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=стандардна девијација

Табела 6: Сажетак за коришћење LLoQ у складу са 2. међународним стандардом СЗО за HCV

Серија реагенса	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

Одређивање доње границе квантификације (LLoQ) за HCV генотипове

LLoQ је одређен тестирањем разблажења HCV позитивних клиничких узорака за генотипове 1, 2, 3, 4, 5 и 6 у HCV негативној хуманој плазми и серуму. Додељивање концентрације за клиничке узорке је одређено коришћењем компараторног теста. Тридесет шест (36) понављања сваког разблажења је тестирано са сваком од три серије реагенса за најмање 108 понављања по разблажењу. Резултати из серије реагенса са највећом концентрацијом једнаком или већом од LoD и испуњавање TE и TAE захтева, прорачунатих у складу са CLSI EP 17-A2,[18] захтевима приказаним у Табела 7 за плазму и Табела 8 за серум. Само један резултат већи од и мањи од LLoQ по генотипу је пријављен у Табела 7 и Табела 8 у наставку, јер су ови резултати најрефлективнији од очекиваних LLoQ. LLoQ за генотипове 1 до 6 у плазми и серуму су сумирани у Табела 9. Генотип 6 је имао највећи LLoQ за серум на 10 IU/mL. Ово је утврдило укупни LLoQ за тест као 10 IU/mL.

Табела 7: Одређивање LLoQ међу генотиповима у плазми

Генотип	Aptima HCV Quant Dx[a] (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} IU/mL)	SD (log_{10} IU/mL)	Пристрасност (log_{10} IU/mL)	Израчунат TE (log_{10} IU/mL)	Израчунати 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=стандардна девијација

[a]Додатни нивои су спроведени, али ови подаци нису приказани у табели.

Табела 8: Одређивање LLoQ међу генотиповима у серуму

Генотип	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)	Израчунат TE (log_{10} IU/mL)	Прорачунати 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=стандардна девијација

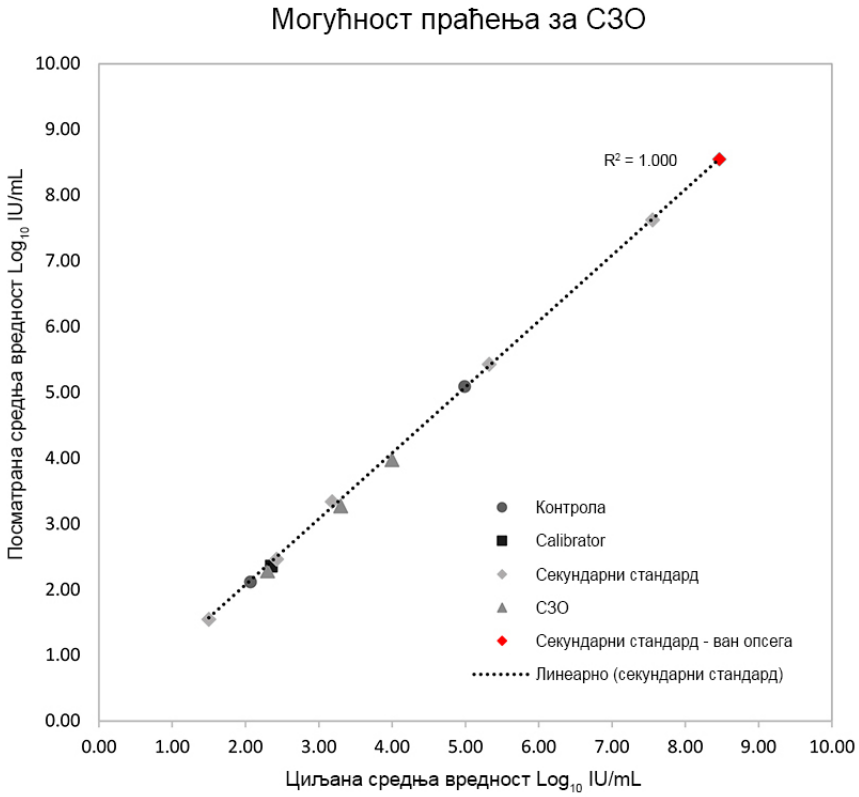
[a]Додатни нивои су спроведени, али ови подаци нису приказани у табели.

Табела 9: Резиме LLoQ међу генотиповима у плазми и серуму

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

Могућност праћења према стандарду СЗО

Низ секундарних стандарда са познатим концентрацијама је коришћен током развоја производа и производње производа да би се успоставила следљивост према стандарду WHO. Концентрације тестиране за HCV СЗО стандард биле су између 4.00 и 2.30 $\log_{10}$ IU/mL, секундарни стандарди су у опсегу од 1.50 до 8.46 $\log_{10}$ IU/mL. Aptima HCV Quant Dx контролни узорци и калибратори су такође тестирани заједно са секундарним стандардима и стандардом СЗО. Сви панели су имали сличне резултате и били су линеарно распоређени по линеарном опсегу теста, као што је приказано на Слика 9.



Слика 9. Праћење између друге стандардне циљне концентрације HCV СЗО и посматране концентрације из Aptima HCV Quant Dx теста

Прецизност

Прецизни панел Aptima HCV Quant Dx је направљен разблаживањем HCV-позитивне клиничке плазме и HCV 1a aRNK у HCV-негативну клиничку плазму (два члана панела са највишим концентрацијама биле су aRNK). Седам позитивних чланова панела протежу се у опсегу теста (1.86 $\log_{10}$ IU/mL до 7.68 $\log_{10}$ IU/mL), и тестирани су у три понављања по сесији од стране једног оператера, користећи једну пилот серију реагенса на једном Пантер систему током 21 дана тестирања, две сесије дневно.

Табела 10 приказује прецизност резултата анализе (у $\log_{10}$ IU/mL) између анализа, у оквиру покретања и свеукупно. Укупна варијабилност је била ≤ 0,14 код свих чланова панела, првенствено због варијабилности унутар серије (тј. случајне грешке).

Табела 10: Прецизност Aptima HCV Quant Dx теста

N	Средња концентрација (IU/mL)	Средња концентрација (log_{10} IU/mL)	Између дана SD	Између покретања SD	Унутар покретања SD	Укупно 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=стандардна девијација

[a] Број валидних резултата унутар линеарног опсега теста.

Напомена: Варијабилност неких фактора може бити нумерички негативна, што се може десити ако је варијабилност узрокована тим факторима веома мала. Када се то деси, SD се приказује као 0.00.

Потенцијално ометајуће супстанце

Процењена је осетљивост Aptima HCV Quant Dx теста на сметње повишених нивоа ендогених супстанци или лекова који се обично преписују особама зараженим HCV. Негативни узорци HCV плазме и узорци појачани са HCV до концентрације од отприлике 15 IU/mL (1.2 log_{10} IU/mL) или 1995 IU/mL (3.3 log_{10} IU/mL) за HCV RNK били су тестирани.

Није примећена сметња у перформансама теста у присуству албумина (90 mg/mL), хемоглобина (5 mg/mL), триглицерида (30 mg/mL) или некоњугованог билирубина (0.2 mg/mL).

Клинички узорци плазме пацијената са повишеним нивоима дефинисаних супстанци или пацијената са болестима, десет узорака за сваку супстанцу, наведеним у Табела 11 тестирани су помоћу Aptima HCV Quant Dx теста. Нису примећене сметње у извођењу теста.

Табела 11: Тестирани типови клиничких узорака

	Врсте клиничких узорака
1	Реуматоидни фактор (RF)
2	Антинуклеарно антитело (ANA)
3	Anti-Jo-1 антитело (JO-1)
4	Системски еритематозни лупус (SLE)
5	Реуматоидни артритис (RA)
6	Мултипла склероза (MS)
7	Хиперглобулинемија
8	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)
9	Повишена аспартатна аминотрансфераза (AST)
10	Алкохолна цироза (AC)
11	Вишеструки мијелом (MM)
12	Липемик (повишени липид)
13	Иктерични (повишен билирубин)
14	Хемолизован (повишен хемоглобин)
15	Повишен протеин албумин
16	HBV антитела
17	HIV-1 антитела
18	HIV-2 антитела

Нису примећене сметње у перформансама теста у присуству егзогених супстанци наведених у Табела 12 при концентрацијама које су бар три пута од C_{max} (људска плазма).

Табела 12: Егзогене супстанце

Егзогена Група супстанци	Тестиране егзогене супстанце
1	Телапревир, кларитромицин, интерферон алфа-2а, долутегравир, азитромицин
2	Симепревир, софосбувир
3	Ефавиренз, боцепревир, пегиловани интерферон алфа-2б, емтрицитабин, ралтегравир, амоксицилин
4	Абакавир сулфат, рибавирин, дасабувир, рилпивирин, рифампин/рифампицин
5	Лопинавир, тенофовир, ламивудин, валганцикловир
6	Хепарин, EDTA, натријум цитрат

Перформансе са HCV негативним узорцима

Специфичност је одређена коришћењем 198 свежа и 538 смрзнутих HCV негативних клиничких узорака. Укупно 370 узорака плазме и 366 узорака серума потврђени су као HCV негативни коришћењем одобрених тестова. Специфичност је израчуната као проценат HCV негативних узорака са резултатима „Није откривено". HCV RNK није откривена у свих 736 узорака. Специфичност је била 100% (736/736, 95% CI: 99.6 - 100%).

Табела 13: Перформансе у HCV негативним клиничким узорцима плазме и серума

	Свежа плазма	**Замрзнута плазма**	**Plasma Укупно**	**Свеже Serum**	**Frozen Serum**	**Serum Укупно**	**Combined**
Валидни репликати (n)	100	270	370	98	268	366	736
Није откривено	100	270	370	98	268	366	736
Специфичност (95% CI)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	(97.1-100)	(98.9-100)	(99.2-100)	(97.0-100)	(98.9-100)	(99.2-100)	(99.6-100)

CI = интервал поузданости

Аналитичка специфичност

Потенцијална унакрсна реактивност за патогене наведене у Табела 14 процењена је за HCV негативну људску плазму у присуству или одсуству отприлике 15 IU/mL (1.2 $\log_{10}$ IU/mL) или 1995 IU/mL (3.3 $\log_{10}$ IU/mL) HCV. Није примећена унакрсна реактивност. Нису примећене сметње у присуству патогена.

Табела 14: Патогени тестирани на аналитичку специфичност

Патоген	Концентрација	
Вирус хепатитиса А	100,000	копије/mL
Хепатитис В вирус (HBV)	100,000	IU/mL[a]
Вирус хепатитиса Г	1,470	genome/mL
HIV-1	100,000	копије/mL
HIV-2	100,000	PFU/mL[b]
Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	100,000	PFU/mL
Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	100,000	PFU/mL
Human herpes virus 6B	100,000	копије/mL
Хумани херпес вирус 8	2,667	TCID50 U/mL[c]
Лимфотропни људски вирус Т ћелије вирус-тип 1 (HTLV-1)	100,000	vp/mL[d]
Лимфотропни људски вирус Т ћелије вирус-тип 2 (HTLV-2)	100,000	vp/mL
Parvovirus B19	100,000	IU/mL
Вирус Западног Нила	100,000	PFU/mL
Денга вирус 1	100,000	PFU/mL
Денга вирус 2	100,000	PFU/mL
Денга вирус 3	100,000	PFU/mL
Денга вирус 4	100,000	PFU/mL
Cytomegalovirus	100,000	PFU/mL
Епштајн-Баров вирус	100,000	копије/mL
Rubella virus	100,000	PFU/mL
Human papillomavirus	100,000	cells/mL
Аденовирус тип 5	100,000	TCID50 U/mL
Вирус грипа А	100,000	TCID50 U/mL
Вирус јапанског енцефалитиса	NA	NA
St. Louis вирус енцефалитис	NA	NA
Murray Valley вирус енцефалитис	2,643	LD50/mL[e]
Вирус жуте грознице	100,000	cells/mL
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	cells/mL

[a]IU/mL = Међународне јединице по mL

[b]PFU/mL = Јединице за формирање плака по mL

[c]TCID50 U/mL = Јединице дозе инфективних доза културе ткива по mL

[d]vp/mL = Честице вируса по mL

[e]LD50/mL = Смртоносна доза по mL

[f]CFU/mL = Јединице које формирају колоније по mL

[g]IFU/mL = Јединице које формирају инклузију по mL

Клинички узорци који садрже вирусе осим HCV

Патогени наведени у Табела 15 процењени су добијањем појединачних природно заражених клиничких узорака. Они су тестирани у присуству или одсуству за отприлике 15 IU/mL (1.2 log_{10} IU/mL) или 1995 IU/mL (3.3 log_{10} IU/mL) HCV вируса. Није примећена унакрсна реактивност. Нису примећене сметње.

Табела 15: Клинички узорци тестирани на аналитичку специфичност

Microorganism	Матрица	N (донора)
HBV	Серум	5
HBV	Плазма	5
Денга вирус	Плазма	10
Вирус хепатитиса A	Плазма	10
HTLV-1	Плазма	10
HTLV-2	Плазма	10
HIV-1	Плазма	10
Вирус Западног Нила	Плазма	10

Еквивалентност матрице

Сто седамдесет шест комплета узорака упарених епрувета за прикупљање крви (епрувете са серумом, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) процењено је на еквивалентност матрице. Од ових узорака, 68 је било природно инфицираних HCV-позитивних, а 108 HCV-негативних. Двадесет шест од 68 позитивних је додатно разблажено са 13 негативних узорака упарених епрувета за сакупљање крви у разблажењима 1:10, 1:100 и 1:1000 или 1:100, 1:10.000 и 1:100.000, са концентрацијама у динамичком опсегу теста (146 позитивних репликата по епрувети за сакупљање). Корелација је мерена коришћењем епрувете за сакупљање серума као компаратора.

Табела 16: Студија за еквивалентност матрице

Епрувета за прикупљање крви	Демингова регресија	95% C.I. од нагиба		95% C.I. за пресретање		R^2	Средња разлика (log_{10})
		Ниже Limit	Горња граница	Доња граница	Upper Limit		
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

Разблаживање узорка коришћењем разблаживача Aptima узорка (1:3)

Да би се проценила тачност детекције HCV РНК у узорцима разблаженим плазмом или серумом за разблаживање узорака Aptima, узорци из 1.67 log_{10} IU/mL до 6.34 log_{10} IU/mL разблажени су у односу 1:3 са разблаживачем узорака Aptima (240 µL узорка комбиновано са 480 µL разблаживача узорака Aptima). Сваки узорак је тестиран чист и разблажен (1:3) у три примерка. Тестирање је спроведено коришћењем једне серије реагенса за анализу на једном Panther систему са две серије Aptima разблаживача узорака. Разлика између неразблажених и разблажених резултата теста израчуната је за сваки скуп узорака као што је приказано у Табела 17 за плазму и Табела 18 за серум.

Табела 17: Резиме поређења матрице разблажења узорка плазме 1:3 за Log_{10} IU/mL

Матрица плазме Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 3	Разблаживач Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 6	Разлика Разблаживач за матрицу плазме (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]Резултат из два репликата. Један резултат је „Детектован“ али није квантификован.

[b]Резултат из четири репликата. Два резултата су „Детектована“ али нису квантификована.

Табела 18: Резиме поређења матрице разблажења серума у односу 1:3 за Log_{10} IU/mL

Матрица серума Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 3	Разблаживач Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 6	Разлика Разблаживач из матрице серума (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]Резултат из два репликата. Један резултат је „Детектован“ али није квантификован.

Разблаживање узорка коришћењем разблаживача Aptima узорка (1:100)

Да би се проценила тачност детекције HCV RNK у узорцима разблаженим плазмом или серумом за разблаживање узорака Aptima, пет природно инфицираних узорака плазме и пет природно инфицираних узорака серума, заједно са по десет узорака HCV негативне плазме и серума обогаћених циљном HCV aRNK изнад ULoQ, 8 log_{10} IU/mL на 8.30 log_{10} IU/mL тестирани су као трипликати. Разблаживање 1:100 је извршено са једним делом узорка и 99 делова Aptima разблаживача узорака непосредно пре тестирања. Тестирање је спроведено коришћењем једне серије реагенса за анализу на једном Panther систему са две серије Aptima разблаживача узорака. Разлика између неразблажених и разблажених резултата теста израчуната је за сваки скуп узорака као што је приказано у Табела 19 за плазму и Табела 20 за серум.

Табела 19: Резиме поређења матрице разблажења узорка плазме 1:100 за Log_{10} IU/mL

Матрица	Разблажи-вање	Матрица плазме Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 3	Разблаживач Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 6	Разлика
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]Појачани примерак

Табела 20: Резиме поређења матрице разблажења серума у односу 1:100 за Log_{10} IU/mL

Матрица	Разблажи-вање	Матрица серума Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 3	Разблаживач Просечна пријављена концентрација (log_{10} IU/mL) n = 6	Разлика
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]Појачани примерак

[b]Резултат из два од три тестирана понављања. Уклоњена је једна реплика која се издваја.

Потврда LLoQ у клиничким узорцима разблаженим у раствору узорка

Локална вредност квалитета (LLoQ) Aptima HCV Quant теста је потврђена клиничким узорцима HCV генотипа 1 разблаженим у Aptima Specimen Diluent. Узорци су припремљени у HCV негативној људској плазми и серуму у концентрацијама од 21, 30 и 45 IU/mL. Сваки панел је разблажен у односу 1:3 у Аптима разблаживачу узорака непосредно пре тестирања да би се добиле коначне концентрације од приближно 7, 10 и 15 IU/mL. Тридесет шест (36) репликата сваког члана панела тестирано је са једном серијом реагенса током три дана. Потврђен је LLoQ ≤ 10 IU/mL за HCV плазму и серум разблажен у Aptima Specimen Diluent као што је приказано у Табела 21.

Табела 21: Потврда LLoQ – Клинички узорци у Aptima Specimen Diluent

Матрица	Циљна концент-рација (IU/ml)	Циљна концент-рација (log_{10} IU/ml)	% Детекто-вано	Aptima HCV Quant Dx (IU/ml)	Aptima HCV Quant Dx (log_{10} IU/ml)	SD (log_{10} IU/ml)	Bias (log_{10} IU/ml)	Израчунат TE (log_{10} IU/ml)	Прорачунати TAE (log_{10} IU/ml)
Плазма	7	0.85	100%	9	0.94	0.25	0.10	0.71	0.60
Серум	7	0.85	100%	9	0.96	0.21	0.12	0.60	0.54

Прецизност разблажених узорака

Прецизни панел Aptima HCV Quant Dx је направљен разблаживањем HCV-позитивне клиничке плазме и HCV 1a aRNK у HCV-негативну клиничку плазму. Они су даље разблажени у Aptima Specimen Diluent. Позитивни панели су разблажени у Aptima Specimen Diluent. Ове тестове је водио један оператер у три понављања по сесији, користећи једну пилот серију реагенса на једном Panther систему током периода од 21 дана за тестирање, са два покретања дневно.

Табела 22 приказује прецизност резултата анализе (у $\log_{10}$ IU/mL) између анализа, између дана и свеукупно. Укупна варијабилност је била ≤ 0,15 код свих чланова панела, првенствено због варијабилности унутар серије (тј. случајне грешке).

Табела 22: Прецизност панела разблажених у Aptima Specimen Diluent

Разблаживање	N	Средња концентрација ($\log_{10}$ IU/ml)	Стандардно одступање			
			Између дана	Између покретања	Унутар покретања	Укупно
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] Број валидних резултата унутар линеарног опсега теста

Напомена: *Варијабилност неких фактора може бити нумерички негативна, што се може десити ако је варијабилност узрокована тим факторима веома мала. Када се то догоди, SD и CV се приказују као 0.*

Преношење

Да би се утврдило да Panther систем минимизира ризик од лажно позитивних резултата који произилазе из контаминације преношења, спроведена је студија коришћењем панела са шиљцима на три Panther система. Преношење је процењено коришћењем узорака плазме високог титра aRNK са горњим вредностима (7 $\log_{10}$ IU/mL) распоређених између HCV негативних узорака у шаблону. Тестирање је обављено у петнаест циклуса. Укупна стопа преноса износила је 0,14% (1/704)

Панел сероконверзије

Тестирано је 11 HCV сероконверзивних панела, укупно 72 узорка. Резултати Aptima HCV Quant Dx теста су упоређени са резултатима теста на HCV антитела. Број дана до првог реактивног резултата је наведен у Табела 23. Aptima HCV Quant Dx тест је открио присуство HCV у просеку 20 дана раније од тестова на антитела.

Табела 23: Резиме података панела сероконверзије

ID панела	Број тестираних чланова панела	Број реактивних чланова панела			Дани до првог реактивног резултата			Разлика у данима до првог реактивног резултата (на основу датума узимања крви)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV Antibody Test1	HCV Antibody Test2	Aptima HCV Quant Dx	HCV Antibody Test1	HCV Antibody Test2	Дана пре HCV Antibody Test1	Дана пре HCV Antibody Test2
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

Табела 23: Резиме података панела сероконверзије (наставак)

ID панела	Број тестираних чланова панела	Број реактивних чланова панела			Дани до првог реактивног резултата			Разлика у данима до првог реактивног резултата (на основу датума узимања крви)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV Antibody Test1	HCV Antibody Test2	Aptima HCV Quant Dx	HCV Antibody Test1	HCV Antibody Test2	Дана пре HCV Antibody Test1	Дана пре HCV Antibody Test2
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
Укупно	72	66	35	32			Средња вредност	19.36	20.73
							Медијана	14	18

Тест 1 на HCV антитела је завршен са Abbot Prism HCV тестом

Тест 2 на HCV антитела је завршен Ortho Enhanced SAVE тестом, са следећим изузецима:

Панели 6227 и 6229, који су оба тестирани Ortho ELISA Anti-HCV 3.0 тестом

[a] Прво крварење није тестирано због недоступности узорка од добављача.

[b] Сва крварења на овом панелу нису била реактивна за HCV антитела. Последњи дан испуштања је коришћен као „Days to First Reactive Result" (Број дана за први реактивни резултат).

[c] Друго крварење није тестирано због недоступности узорка од продавца

Студија репродуктивности

Репродуктивност је процењена на Panther систему на три спољне локације у САД. Два оператера су извршила тестирање на свакој локацији. Сваки оператер обавља два циклуса дневно током три дана користећи 3 серије реагенса током тестирања. Сваки циклус је имао 3 реплика сваког члана панела. Укупно је тестирано 108 реплика сваког члана панела.

Могућност понављања је тестирана коришћењем чланова панела направљених од HCV-негативне плазме. Позитивни чланови панела били су позитивни на HCV генотип 1, генотип 2 или генотип 3. Концентрације HCV RNK обухватиле су линеарни опсег теста.

Табела 24 приказује репродуктивност и прецизност резултата анализе за сваког позитивног члана панела између локација, између оператера, између серија, између дана, између анализа, унутар анализа и укупно, као и удео репликата са резултатима ван опсега извештавања Aptima HCV Quant Dx анализе.

Коефицијент варијације је израчунат коришћењем следеће једначине при чему је ^{2} варијанса узорка након $\log_{10}$ трансформације.

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

За HCV-негативни члан панела, тестирано је 108 репликата и HCV РНК није детектована у свих 108 репликата (негативно слагање = 100%, 95% CI: 96.6% до 100%). За све HCV-позитивне чланове панела, вредности сагласности су биле 100%.

Табела 24: Могућност понављања нивоа HCV РНК теста Aptima HCV Quant Dx на систему Panther код позитивних чланова панела

GT	N	Запажена средња вредност		Између локација	Између серија	Између оператера/дана[a]	Између покретања	Унутар покретања	Укупно	Испод LLoQ n (%)	Изнад ULoQ n (%)
		IU/mL	Log_{10} IU/mL	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV	SD (%CV)		
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	Запажена средња вредност		Између локација	Између серија	Између оператера/дана[a]	Између покретања	Унутар покретања	Укупно	Испод LLoQ n (%)	Изнад ULoQ n (%)
		IU/mL	Log_{10} IU/mL	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV	SD (%CV)		
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-нормални коефицијент варијације, GT=генотип, SD=стандардна девијација (log_{10} IU/mL)

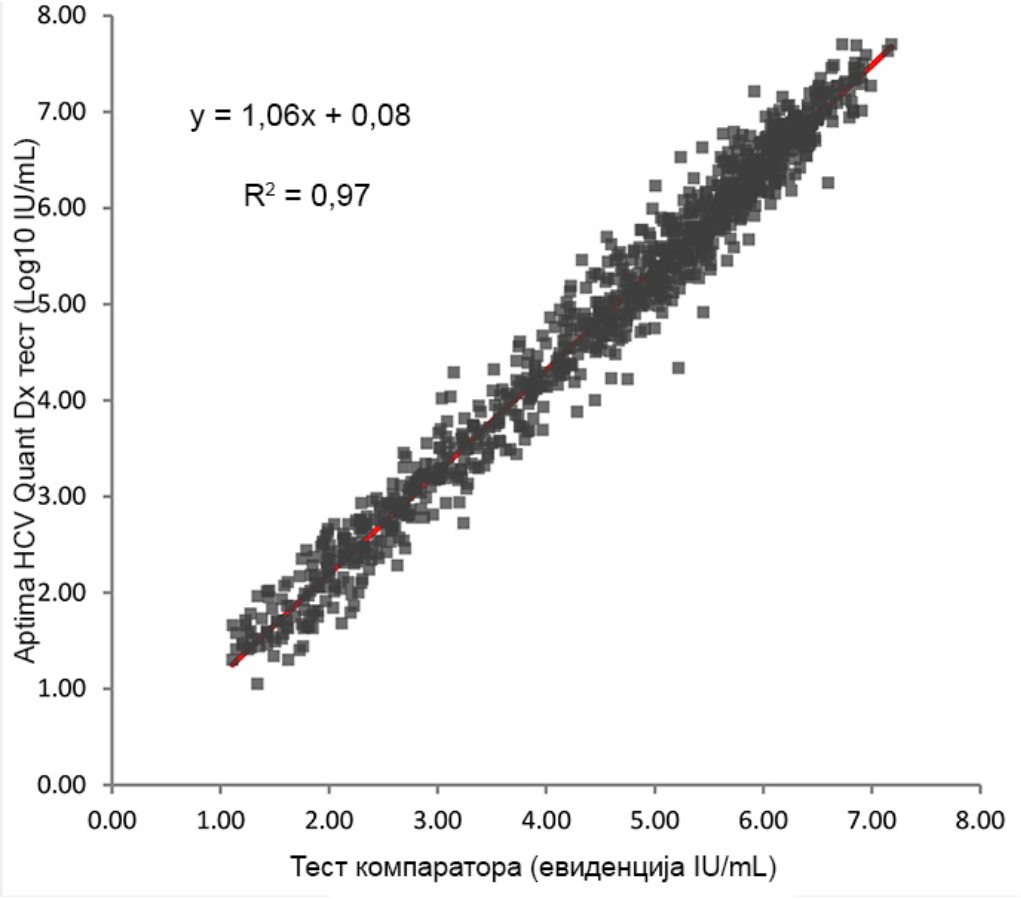
Напомена: Варијабилност неких фактора може бити нумерички негативна. Ово се може десити ако је варијабилност због тих фактора веома мала. У овим случајевима, SD и CV се приказују као 0.

[a] Ставка „Између оператера“ се може помешати са ставком „Између дана“; стога се процене за ставке „Између оператера“ и „Између дана“ комбинују у „Између оператера/Дана“.

Клиничке перформансе

Корелација метода

Учинак Aptima HCV Quant Dx теста је процењен у односу на компараторски тест са ознаком CE тестирањем неразблажених клиничких узорака пацијената инфицираних HCV-ом на три Panther система коришћењем четири серије реагенса. Укупно 1058 узорака плазме и серума (872 плазме, 186 серума) за све HCV генотипове унутар линеарног опсега заједничког за оба теста коришћено је за линеарну регресију као што је приказано на Слика 10.



Слика 10. Корелација између Aptima HCV Quant Dx тест и упоредни тест

Студија за клиничку употребу

Студија је осмишљена да демонстрира клиничку корисност проценом карактеристика учинка за постизање одрживог вирусолошког одговора (SVR) или краткотрајног вирусолошког одговора (NSVR) у утврђеним клинички релевантним временским тачкама током антивирусне терапије од 8, 12 или 24 недеље. Студија је такође проценила утицај коваријабли (тј. старости, пола, расе, почетног нивоа HCV РНК, присуства или одсуства цирозе) на одговор на SVR.

Узорци су проспективно прикупљени од испитаника генотипа 1, 2 и 3 хронично инфицираних HCV-ом који су започињали терапију третманима заснованим на софосбувиру у трајању од 8, 12 или 24 недеље користећи лекове одобрене од стране FDA, прописане у складу са смерницама за означавање одобреним од стране FDA и/или AASLD/IDSA за лечење HCV.[20,21] Испитаници који нису примали терапију за HCV или

су већ имали искуство са лечењем, као и испитаници без цирозе или са компензованом цирозом, били су подобни, како је применљиво за сваки режим лечења.

Одређивање вирусног оптерећења HCV РНК је обављено на почетку, у 1. недељи, 2. недељи, 4. недељи, 8. недељи, 12. недељи и 24. недељи коришћењем Aptima HCV Quant Dx теста. Резултати праћења на крају лечења (EOT) и након лечења у 4. и 12. недељи одређени су коришћењем Aptima HCV Quant Dx теста и два одобрена квантитативна HCV RNK теста. SVR је дефинисан као ниво HCV RNK < LLoQ како је утврђено одобреним квантитативним тестом за узорак након 12. недеље третмана.

Од 352 испитаника укључених у истраживање са 35 клиничких локација у САД, 274 испитаника је имало коначан статус SVR-а и били су погодни за анализу. 56 испитаника је имало непроцењен статус SVR и нису били укључени у анализу. Додатних 22 испитаника је имало коначан статус SVR-а, али нису били процењиви због недостатка резултата пре третмана/почетних резултата, сви резултати током третмана су били <LLoQ или нису детектовани, или генотипови нису утврђени одобреним тестом. У овој студији, 90.5% (248/274) испитаника је достигло SVR а 9.5% (26/274) је достигло NSVR (погледајте од Табела 31 до Табела 33 за бројеве генотипа и DRA). Највеће основно вирусно оптерећење било је 7.58 $\log_{10}$ IU/mL, што је одређено помоћу Aptima HCV Quant Dx теста. Сви испитаници који су могли да се процене завршили су терапију, без неуспеха током лечења (нпр. изостанак одговора). Укупно 2449 узорака прикупљених у различитим временским тачкама од сваког испитаника тестирано је на три места за тестирање у САД.

Табела 25 приказује демографске податке и клиничке карактеристике за 274 испитаника који се могу проценити.

Табела 25: Демографске и клиничке карактеристике

Карактеристике		
Укупно	N	274
Пол	Женско, n (%)	112 (40.9)
	Мушко, n (%)	162 (59.1)
Старост (године)	n	274
	Средња вредност	55.1
	Медијана	56.0
	SD	10.40
	Минимум	23
	Максимум	83
	21-49, n (%)	61 (22.3)
	50-70, n (%)	203 (74.1)
	>70, n (%)	10 (3.6)
Етничка припадност	n	274
	Хиспано или латино, n (%)	65 (23.7)
	Није хиспано нити латино, n (%)	202 (73.7)
	Непознато, n (%)	6 (2.2)
	Одбијено, n (%)	1 (0.4)

Табела 25: Демографске и клиничке карактеристике (наставак)

Карактеристике		
Раса[a]	n	274
	Бела, n (%)	223 (81.4)
	Црна или афро-америчка, n (%)	43 (15.7)
	Азијска, n (%)	1 (0.4)
	Амерички Индијанац/староседелац Аљаске, n (%)	3 (1.1)
	Староседелац Хаваја/Пацифичких острва, n (%)	0 (0.0)
	Остале, n (%)	3 (1.1)
	Непознато, n (%)	1 (0.4)
	Одбијено, n (%)	0 (0.0)
Генотип	n	274
	Генотип 1, n (%)	158 (57.7)
	Генотип 2, n (%)	66 (24.1)
	Генотип 3, n (%)	50 (18.2)
Статус HCV терапије	n	274
	Без претходног лечења, n (%)	232 (84.7)
	Искусан, n (%)	42 (15.3)
	Релапсиран, n (%)	32 (76.2)
	Пацијент без одговора, n (%)	1 (2.4)
	Без одговора на терапију, n (%)	2 (4.8)
	Делимичан одговор на терапију, n (%)	3 (7.1)
	Пробој, n (%)	1 (2.4)
	Враћање, n (%)	0 (0.0)
	Непознат одговор на терапију, n (%)	3 (7.1)
	Недостаје, n (%)	0 (0.0)
Циротични статус	n	274
	Цирозно, n (%)	98 (35.8)
	Није цирозно, n (%)	176 (64.2)

[a] Испитаници могу да наведу више раса

Табела 26 приказује коначне распореде лекова за 274 испитаника који се могу проценити.

Табела 26: Резиме коначних расподела лекова испитаницима по генотипу

Додељивање режима лекова	HCV генотип n (%)		
	1	2	3
Sofosbuvir и Peginterferon и Ribavirin за 12 недеља	25 (15.8)	-	3 (6.0)
Sofosbuvir и Simeprevir и/или Ribavirin за 12 недеља	63 (39.9)	-	-
Sofosbuvir и Simeprevir и/или Ribavirin за 24 недеље	4 (2.5)	-	-
Sofosbuvir и Ribavirin за 12 недеља	-	66 (100)	-
Sofosbuvir и Ribavirin за 24 недеље	6 (3.8)	-	47 (94.0)
Ledipasvir и Sofosbuvir за 8 недеља	14 (8.9)	-	-
Ledipasvir и Sofosbuvir за 12 недеља	39 (24.7)	-	-
Ledipasvir и Sofosbuvir за 24 недеље	7 (4.4)	-	-
Укупно прикладних испитаника	158	66	50

Табела 27 процењује повезаност почетних коваријабли (старост, раса, пол, почетно вирусно оптерећење HCV [бинарна варијабла] и циротични статус) и SVR користећи однос шанси (OR) са униваријантном (неприлагођеном) логистичком регресионом анализом. Резултати за 274 испитаника који су могли да се процене процењени су према HCV генотипу. За генотипове 1 и 2, циротични субјекти су имали мању вероватноћу да постигну SVR у односу на нециротичне субјекте (OR=0,16 [95% Wald CI: 0.04 до 0.63], P=0.009 и OR=0.13 [95% Wald CI: 0.02 до 0.70], P=0.017, у складу са тим). Вредности 95% CI за остале коваријабле за генотип 1 и 2, и све коваријабле за генотип 3, укључивале су вредност 1 и нису биле статистички значајне.

Табела 27: Евалуација почетних предиктора SVR на почетку

GT	Категорија	N	Груписање	N(%)	Проценат Остваривање SVR	Однос за шансе (Wald 95% CI) Коришћење униваријантне LR анализе	P вредност
1	Старосна доб	158	≥ 40 година	146 (92.4)	91.8	0 [0 – ∞)	Не може се израчунати
			< 40 година	12 (7.6)	100		
	Пол	158	Мушко	92 (58.2)	90.2	0.44 (0.11 - 1.69)	0.231
			Женски	66 (41.8)	95.5		
	Раса	158	Бела	116 (73.4)	94.0	2.10 (0.63 - 7.03)	0.227
			Није-бела	42 (26.6)	88.1		
	HCV RNK основно вирусно оптерећење[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		
	Циротични статус	158	Цирозно	57 (36.1)	84.2	0.16 (0.04 - 0.63)	0.009
			Није цирозно	101 (63.9)	97.0		
2	Старосна доб	66	≥ 40 година	60 (90.9)	88.3	1.51 (0.15 - 14.91)	0.722
			< 40 година	6 (9.1)	83.3		
	Пол	66	Мушко	36 (54.5)	86.1	0.69 (0.15 - 3.15)	0.631
			Женски	30 (45.5)	90.0		
	Раса	66	Бела	61 (92.4)	86.9	0 [0 – ∞)	Не може се израчунати
			Није-бела	5 (7.6)	100		
	HCV RNA основно вирусно оптерећење	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		
	Циротични статус	66	Цирозно	22 (33.3)	72.7	0.13 (0.02 - 0.70)	0.017
			Није цирозно	44 (66.7)	95.5		
3	Старосна доб	50	≥ 40 година	44 (88.0)	86.4	0 [0 – ∞)	NC
			< 40 година	6 (12.0)	100		
	Пол	50	Мушко	34 (68.0)	85.3	0.39 (0.04 - 3.62)	0.405
			Женски	16 (32.0)	93.8		
	Раса	50	Бела	46 (92.0)	87.0	0 [0 – ∞)	Не може се израчунати
			Није-бела	4 (8.0)	100		
	HCV RNK основно вирусно оптерећење[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		
	Циротични статус	50	Цирозно	19 (38.0)	78.9	0.26 (0.04 - 1.58)	0.143
			Није цирозно	31 (62.0)	93.5		

CI=интервал поузданости, GT=генотип, LR=логистичка регресија

[a]Коваријата за почетно вирусно оптерећење HCV РНК не укључује субјекте који нису дали квантитативно вирусно оптерећење HCV РНК пре почетка терапије.

Реакција на антивирусну терапију

Карактеристике учинка теста су утврђене за особе лечене одређеним DAA режимима. Нема доступних информација о предиктивној вредности теста када се користе друге комбиноване терапије са директним антидиабетичким киселинама (DAA).

Дефиниције:

Недеља 1 вирусно оптерећење (VL) = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL у Недељи 1 антивирусне терапије

Недеља 2 VL = HCV RNK < LLoQ = 10 IU/mL у Недељи 2 антивирусне терапије

Недеља 4 VL = HCV RNK < LLoQ = 10 IU/mL у Недељи 4 антивирусне терапије

Недеља 8 VL = HCV RNK < LLoQ = 10 IU/mL у Недељи 8 антивирусне терапије

Недеља 8 VL (EOT): HCV RNK < LLoQ у Недељи 8 антивирусне терапије

Недеља 12 VL = HCV RNK < LLoQ = 10 IU/mL у Недељи 12 антивирусне терапије

Недеља 12 VL (EOT): HCV RNK < LLoQ у Недељи 12 антивирусне терапије

Недеља 24 VL (EOT): HCV RNK < LLoQ у Недељи 24 антивирусне терапије

Задржани виролошки одговор (SVR)12: HCV RNA < LLoQ у 12. недељи након завршетка антивирусне терапије, мерено независним HCV RNK тестом.

Табела 28 и Табела 29 приказују учесталост SVR одговора и неодговора, респективно, по генотипу и режиму лечења укупно, и за циротичне, нециротичне, наивне и испитанике који су искусно лечени. Већина испитаника је постигла SVR у свим генотиповима: 92.4% генотипа 1, 87.9% генотипа 2 и 88.0% генотипа 3. У свим генотиповима, стопе SVR су генерално биле веће код нециротичних особа него код циротичних особа, а сличне су биле између особа које нису примале терапију и оних које су већ примале терапију.

Табела 28: Учесталост SVR одговора према генотипу и режиму лекова

GT	DRA	SVR респонзивни испитаници n (%)				
		Свеукупно	**Цирозно**	**Није цирозно**	**Претходно нелечени**	**Терапијски-са искуством**
1	Ledipasvir и Sofosbuvir за 8 недеља	13/14 (92.9)	N/A	13/14 (92.9)	13/14 (92.9)	N/A
	Ledipasvir и Sofosbuvir за 12 недеља	39/39 (100)	9/9 (100)	30/30 (100)	34/34 (100)	5/5 (100)
	Ledipasvir и Sofosbuvir за 24 недеље	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)	N/A	N/A	6/7 (85.7)
	Sofosbuvir и Peginterferon и Ribavirin за 12 недеља	24/25 96.0)	7/7 (100)	17/18 (94.4)	22/23 (95.7)	2/2 (100)
	Sofosbuvir и Ribavirin за 24 недеље	6/6 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)
	Sofosbuvir и Simeprevir и/ или Ribavirin за 12 недеље	54/63 (85.7)	21/29 (72.4)	33/34 (97.1)	45/54 (83.3)	9/9 (100)
	Sofosbuvir и Simeprevir и/ или Ribavirin за 24 недеље	4/4 (100)	4/4 (100)	N/A	2/2 (100)	2/2 (100)
2	Sofosbuvir и Ribavirin за 12 недеља	58/66 (87.9)	16/22 (72.7)	42/44 (95.5)	53/60 (88.3)	5/6 (83.3)
3	Sofosbuvir и Peginterferon и Ribavirin за 12 недеља	3/3 (100)	3/3 (100)	N/A	1/1 (100)	2/2 (100)
	Sofosbuvir и Ribavirin за 24 недеље	41/47 (87.2)	12/16 (75.0)	29/31 (93.5)	35/39 (89.7)	6/8 (75.0)

DRA=додељивање режима лечења, GT=генотип, N/A=режим лечења није применљив за ову групу пацијената

Табела 29: Учесталост за SVR без одговора према генотипу и режиму лекова

GT	DRA	SVR испитаници без одговора n (%)				
		Свеукупно	**Цирозно**	**Није цирозно**	**Терапијски-усмерено**	**Терапијски-са искуством**
1	Ledipasvir и Sofosbuvir за 8 недеља	1/14 (7.1)	N/A	1/14 (7.1)	1/14 (7.1)	N/A
	Ledipasvir и Sofosbuvir за 12 недеља	0/39 (0.0)	0/9 (0.0)	0/30 (0.0)	0/34 (0.0)	0/5 (0.0)
	Ledipasvir и Sofosbuvir за 24 недеље	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	N/A	N/A	1/7 (14.3)
	Sofosbuvir и Peginterferon и Ribavirin за 12 недеља	1/25 (4.0)	0/7 (0.0)	1/18 (5.6)	1/23 (4.3)	0/2 (0.0)
	Sofosbuvir и Ribavirin за 24 недеље	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)
	Sofosbuvir и Simeprevir и/ или Ribavirin за 12 недеље	9/63 (14.3)	8/29 (27.6)	1/34 (2.9)	9/54 (16.7)	0/9 (0.0)
	Sofosbuvir и Simeprevir и/ или Ribavirin за 24 недеље	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	N/A	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)
2	Sofosbuvir и Ribavirin за 12 недеља	8/66 (12.1)	6/22 (27.3)	2/44 (4.5)	7/60 (11.7)	1/6 (16.7)
3	Sofosbuvir и Peginterferon и Ribavirin за 12 недеља	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	N/A	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)
	Sofosbuvir и Ribavirin за 24 недеље	6/47 (12.8)	4/16 (25.0)	2/31 (6.5)	4/39 (10.3)	2/8 (25.0)

DRA=додељивање режима лечења, GT=генотип, N/A=режим лечења није применљив за ову групу пацијената

Табела 30 приказује проценат испитаника са вирусолошким одговором (дефинисаним као резултати Aptima HCV Quant Dx теста) < LLoQ) за сваки генотип и распоред режима лечења у свакој посети током лечења и недељу дана након лечења. Већина испитаника је постигла SVR до 4. недеље у свим генотиповима, а сви испитаници су постигли SVR до 8. недеље.

Табела 30: Вероватноћа постизања SVR током недеља током лечења и после лечења

GT	DRA	N	SVR Одговорно % (n)	SVR без одговора % (n)	Проценат испитаника са вирусолошким одговором до посете[a] n (%)						
					Недеља					EOT	PT04
					1	2	4	8	12		
1	LDV + SOF (8 недеља)	14	92.9 (13/14)	7.1 (1/14)	42.9 (6/14)	76.9 (10/13)	100 (14/14)	N/A	N/A	100 (14/14)	90 (9/10)
	LDV + SOF (12 недеља)	39	100 (39/39)	0.0 (0/39)	11.1 (4/36)	52.6% (20/38)	92.1 (35/38)	100 (36/36)	N/A	100 (39/39)	100 (33/33)
	LDV + SOF (24 недеље)	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 недеља)	25	96.0 (24/25)	4.0 (1/25)	40.0 (10/25)	80.0 (20/25)	100 (25/25)	100 (25/25)	N/A	100 (25/25)	100 (25/25)
	SOF+RBV (24 недеље)	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 недеља)	63	85.7 (54/63)	14.3 (9/63)	20.7 (12/58)	67.9 (38/56)	98.4 (62/63)	100 (57/57)	N/A	96.6 (57/59)	90.0 (54/60)
	SOF+SIM+RBV (24 недеље)	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 недеља)	66	87.9 (58/66)	12.1 (8/66)	22.2 (12/54)	69.4 (43/62)	95.4 (62/65)	100 (64/64)	N/A	98.5 (64/65)	93.5 (58/62)
3	SOF+PEG+RBV (12 недеља)	3	100 (3/3)	0.0 (0/3)	33.3 (1/3)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (2/2)	N/A	100 (3/3)	100 (3/3)
	SOF+RBV (24 недеље)	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 = додељивање режима лечења, EOT = крај лечења, N/A = није применљиво јер посета одговара EOT за дати третман или је ван прозора лечења, PT04 = 4. недеља након лечења

[a]Вирулошки одговор током терапије и након терапије дефинисан као < 10 IU/mL.

Напомена: Крајње лечење није укључено у недељу лечења

Код испитаника са генотипом 1, 95,5% (150/157) процењених испитаника је имало вирусни одговор на лечење до 4. недеље. Седам испитаника са генотипом 1 који нису одговорили до 4. недеље (3 испитаника лечена са LDV + SOF [12 недеља], 2 испитаника лечена са LDV + SOF [24 недеље], по 1 испитаник лечен са SOF + RBV [24 недеље] или SOF + SIM ± RBV [12 недеља]) имали су вирусни одговор на лечење до 8. недеље. Два (2) испитаника лечена са SOF + SIM ± RBV (12 недеља) је имало рецидив до краја лечења, а 6 (1 испитаник лечен са LDF + SOF [8 недеља], 1 испитаник лечен са LDF + SOF [24 недеље] и 4 испитаника лечена са SOF + SIM ± RBV [12 недеља]), је имало рецидив до 4. недеље након лечења.

Код испитаника са генотипом 2, 95,4% (62/65) процењених испитаника је имало вирусни одговор на лечење до 4. недеље. Три испитаника са генотипом 2 који нису одговорили до 4. недеље имали су вирусни одговор на лечење до 8. недеље. Један (1) испитаник лечен са SOF + RBV (12 недеља) је имао рецидив до краја лечења, а 4 испитаника са истим режимом лечења су имала рецидив до 4. недеље након лечења.

Код испитаника са генотипом 3, 100% (49/49) процењених испитаника је имало вирусни одговор на лечење до 4. недеље. Ниједан (0) испитаник није имао рецидив до краја

лечења, а 5 испитаника лечених са SOF + RBV (24 недеље) је имало рецидив до 4. недеље након лечења.

На основу резултата ове студије, Aptima HCV Quant Dx тест може се користити као помоћ у лечењу HCV-инфицираних пацијената који се подвргавају антивирусној терапији заснованој на софосбувиру и може се користити за одређивање реакција и нереакција на SVR. Резултати теста могу се користити за квантитативно мерење нивоа HCV RNK у људској плазми на почетку и током лечења.

Студија за дијагностичку употребу

Осетљивост је процењена код 338 испитаника позитивних на HCV антитела из популације високог ризика. Табела 31 приказује демографске и клиничке карактеристике субјекта.

Табела 31: Демографске и клиничке карактеристике код испитаника позитивних на HCV антитела

Карактеристике		
Укупно	*N*	338
Пол	Женско, n (%)	80 (23.7)
	Мушко, n (%)	258 (76.3)
Старост (године)	Средња вредност	48.2
	Средња вредност	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)
Раса/етничка припадност[a]	Бела, n (%)	86 (25.4)
	Црна, n (%)	118 (34.9)
	Азијска, n (%)	1 (0.3)
	Хиспано, n (%)	123 (36.4)
	Мешовита етничка припадност, n (%)	4 (1.2)
	Остало, n (%)	10 (3.0)
	Непознато, n (%)	0 (0.0)
Фактори ризика[b]	Интравенска употреба дрога, n (%)	294 (87.0)
	Примаоци фактора згрушавања направљених пре 1990, n (%)	0 (0.0)
	Дијагностикован/лечен од хепатитиса, n (%)	172 (50.9)
	Дијагностикован/лечен од HIV, n (%)	13 (3.8)
	Историја боравка у затвору, n (%)	311 (92.0)
	Примање трансфузије крви или крвних компоненти, n (%)	39 (11.5)
	Примање трансплантације, n (%)	0 (0.0)
	Хемодијализа, n (%)	3 (0.9)
	Стално повећани ALT нивои, n (%)	2 (0.6)
	Рођени у периоду од 1945. до 1965. године, n (%)	192 (56.8)
HCV статус инфекције	HCV RNK позитиван, n (%)	259 (76.6)
	HCV RNK негативан, n (%)	79 (23.4)

ALT=аланин аминотрансфераза, HIV=вирус хумане имунодефицијенције

[a] Могу да наведу више раса

[b] Могу да пријаве више фактора ризика.

Узорци су тестирани одобреним квалитативним HCV RNK тестом, одобреним тестом на HCV антитела и Aptima HCV Quant Dx тестом. Студија је обухватила 338 испитаника са реакцијом на HCV антитела. У складу са тренутним AASLD смерницама, FDA-одобрени NAAT са нивоом детекције од 25 IU/mL или нижим[20] треба користити за потврду позитивног статуса HCV инфекције након реактивног резултата теста на HCV антитела. Слагање између статуса инфекције пацијента и резултата Aptima HCV Quant Dx теста утврђено је коришћењем 25 IU/mL исечка. Узорци < 25 IU/mL се сматрају као „не-детектовани“ и узорци са резултатима ≥ 25 IU/mL сматрају се као „детектовани“. Погледајте Табела 32.

Резултати Aptima HCV Quant Dx теста упоређени су са статусом инфекције пацијента на основу одобрених резултата теста на HCV антитела и одобрених резултата квалитативног RNK теста. Статус инфекције пацијента сматран је HCV позитивним ако су и одобрени тест на HCV антитела и одобрени квалитативни тест имали реактивне резултате. Статус инфекције пацијента сматран је HCV негативним ако је одобрени тест на HCV антитела имао нереактиван резултат.

Од 338 испитаника са реактивним резултатима на HCV антитела, 256 је откривено преко Aptima HCV Quant Dx теста (% позитивне потврде = 98.8%). Од три испитаника код којих је HCV RNK квантификована испод 25 IU/mL или није детектована, два испитаника су имала детектован, али не и квантификован резултат (HCV RNA <10 IU/mL) и један испитаник имао је квантитативни резултат за HCV RNK од 12 IU/mL.

Табела 32: Слагање између резултата Aptima HCV Quant Dx теста са статусом инфекције пацијента коришћењем граничне вредности од 25 IU/mL

Aptima HCV Quant Dx Резултат теста	**Статус зараженост пацијента**		**Укупно**
	HCV позитивно	**HCV негативно**	
HCV RNK квантификовано на или преко 25 IU/mL	256	0	256
HCV RNK квантификовано или детектовано испод 25 IU/mL или није откривено	3[a]	79	82
Укупно	259	79	338
% позитивног подударања (95% резултат CI)	98.8 (96.7-99.6)	N/A	N/A
% негативног подударања (95% резултат CI)	N/A	100 (95.4-100)	N/A

CI = интервал поверења, N/A = није применљиво

[a] Aptima HCV Quant Dx тест је детектовао, али није квантификовао HCV РНК (<10 IU/mL) код два испитаника, а трећи испитаник је имао квантификовану HCV RNK од 12 IU/mL.

Ова студија показује клиничку корисност Aptima HCV Quant Dx теста за правилно дијагностиковање испитаника са текућом активном HCV RNK инфекцијом и за њихово разликовање од испитаника са неактивним инфекцијама у популацији са претходним излагањем утицају HCV (серологија позитивна на HCV антитела).

Унакрсна реактивност код субјеката са обољењем јетре које није повезано са HCV

Узети су узорци серума и плазме (n=214) од особа са другим болестима јетре (где активна HCV инфекција није назначена као основни узрок). Узорци су тестирани одобреним анти-HCV тестом и одобреним квалитативним HCV RNK тестом како би се потврдило да су узорци HCV негативни. Седамнаест (17) HCV-позитивних узорака (са позитивни резултати анти-HCV и/или реактивни резултати квалитативног HCV RNK теста) и три неподобна узорка су искључена. Тестирање Aptima HCV Quant Dx тестом је спроведено интерно са три серије комплета реагенса. Табела 33 приказује демографске податке испитаника и статус болести јетре за 194 испитаника који се могу проценити.

Табела 33: Демографске карактеристике испитаника и статус болести јетре

Карактеристике		**Све**
Укупно	N	194
Пол	n	193
	Женско, n (%)	116 (60.1)
	Мушко, n (%)	77 (39.9)
Старост (године)	n	194
	Средња вредност	55.2
	Медијана	56.0
	SD	12.19
	Минимум	25
	Максимум	82
	21-49, n (%)	60 (30.9)
	50-70, n (%)	114 (58.8)
	>70, n (%)	20 (10.3)
Етничка припадност	n	194
	Хиспано или латино, n (%)	9 (4.6)
	Није хиспано нити латино, n (%)	147 (75.8)
	Непознато, n (%)	38 (19.6)
	Одбијено, n (%)	0 (0.0)
Race[a]	n	194
	Бела, n (%)	122 (62.9)
	Црна или афро-америчка, n (%)	20 (10.3)
	Азијска, n (%)	17 (8.8)
	Амерички Индијанац/староседелац Аљаске, n (%)	0 (0.0)
	Староседелац Хаваја/Пацифичких острва, n (%)	1 (0.5)
	Остале, n (%)	34 (17.5)
	Непознато, n (%)	2 (1.0)
	Одбијено, n (%)	0 (0.0)
Обољење јетре[b]	n	194
	Аутоимунски хепатитис, n (%)	31 (16.0)
	Алкохолно обољење јетре, n (%)	51 (26.3)
	Хронични HBV, n (%)	34 (17.5)
	Примарна биларна цироза, n (%)	37 (19.1)
	NASH, n (%)	39 (20.1)
	Пријављена вишеструка обољења јетре, n (%)	2 (1.0)

HBV = хепатитис B вирус, NASH= неалкохолни стеатохепатитис

[a] Испитаници могу да наведу више раса.

[b] Испитаници са вишеструким болестима јетре пријавили су и аутоимуни хепатитис и примарну билијарну цирозу.

Табела 34 приказује специфичност Aptima HCV Quant Dx теста према болести јетре и дистрибуцију резултата Aptima HCV Quant Dx теста по категоријама вирусног оптерећења. Специфичност је била 100% код испитаника са хроничним вирусом хепатитиса B (HBV), примарном билијарном цирозом, неалкохолним стеатохепатитисом (NASH) и вишеструким пријављеним болестима јетре. HCV RNK је детектовао веома ниске нивое код 1 испитаника са аутоимуним хепатитисом (<10 IU/mL) и 4 испитаника са алкохолним обољењима јетре (<10 IU/mL за 3 испитаника и 16 IU/mL за 1 испитаника). Један од 5 испитаника имао је HCV RNK детектован од стране одобрене HCV квантитативне анализе.

Табела 34: Специфичност Aptima HCV Quant Dx теста и резултати дистрибуције код субјеката негативних на HCV антитела и RNK са болестима јетре које нису повезане са HCV

Обољење јетре	Специфичност (%) 95% CI[a]	Није Детектовано	<10 IU/mL	10 до <25 IU/mL	25 до 100,000,000 IU/mL	>100,000,000 IU/mL	Укупно
Аутоимунски хепатитис	96.8 (83.8-99.4)	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31
Алкохолно обољење јетре	92.2 (81.5-96.9)	47 (92.2)	3 (5.9)[b]	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	51
Chronic HBV	100 (89.8-100)	34 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34
Примарна биларна цироза	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
Пријављена вишеструка обољења јетре[c]	100 (34.2-100)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Укупно	97.4 (94.1-98.9)	189 (97.4)	4 (2.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	194

HBV = хепатитис B вирус, NASH= неалкохолни стеатохепатитис

[a]CI резултат.

[b]Један од испитаника имао је HCV RNK детектован од стране FDA одобрене HCV квантитативне анализе.

[c]Испитаници су имали и аутоимуни хепатитис и примарну билијарну цирозу.

Библиографија

1. Averhoff FM, Glass N and Holtzman D. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States. Clinical Infectious Diseases 2012; 55 (S1): S10-15.
2. Zalesak M, Francis K, Gedeon A, et al. Current and Future Disease Progression of the Chronic HCV Population in the United States. PLoS One. 2013 May 21;8(5):e63959
3. Engle RE, Bukh J, Alter HJ et al., Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors.Transfusion. 2014 May 5.
4. Lee M-H, Yang, H-I, Yuan Y et al., Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gasteroenterology 2014: 20 (28): 9270-9280.
5. Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genome and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.Hepatology. 2014 Jan;59(1):318-27.
7. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2014: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.
8. AASLD and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), in collaboration with the International Antiviral Society-USA (IAS-USA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014: www.hcvguidelines.org.
9. CDC. Testing for HCV infection: An update for clinicians and laboratories. MMWR 2013; 62 (18).
10. Sidharthan, S., Kohli, A., Sims, Z., Nelson, A., Osinusi, A., Masur, H., Kottilil, S. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring on Directly Acting Antiviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2015.
11. Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., Kottilil, S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA, 2014.
12. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2015. Published on hcvguidelines.org, accessed Feb 11, 2016.
13. Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G., Hill, A. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a Sustained Virological Response. Clinical Infectious. 2015 Sep 1;61(5):730-40.
14. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
15. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
16. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
17. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
20. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD and IDSA. http://www.hcvguidelines.org/fullreport. Updated 21 March 2014. Accessed 01 March 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.

Контакт информације и историја ревизија

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

Е-адресу и број телефона техничке и корисничке подршке за одређену земљу потражите на адреси www.hologic.com/support.

Озбиљне инциденте повезане са уређајем у Европској Унији треба пријавити произвођачу и надлежном органу државе-чланице у којем се налазе корисник и/или пацијент.

Hologic, Aptima, Panther и Panther Fusion и повезани логотипи су жигови или регистровани жигови компаније Hologic, Inc. и/или њених подређених компанија у Сједињеним Државама и/или другим земљама.

Armored RNA је трговачки знак компаније Asuragen, Inc.

Сви остали трговачки знаци који се могу појавити у овом упутству су власништво њихових власника.

Овај производ може бити заштићен једним или више патената САД који су наведени на адреси www.hologic.com/patents.

©2016–2025 Hologic, Inc. Сва права задржана.

AW-28216-3901 Рев. 001

2025-12

Историја ревизије	Датум	Опис
AW-28216-3901 Рев. 001	Децембар 2025	• Првобитно издање.