



Rx Only

## **cobas<sup>®</sup> HPV**

---

**Jakościowy test kwasu nukleinowego  
do użytku z systemami cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800**

*Do stosowania w diagnostyce in vitro*

<b>cobas<sup>®</sup> HPV</b>	P/N: 09040544190
<b>cobas<sup>®</sup> HPV Positive Control Kit</b>	P/N: 09040552190
<b>cobas<sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit</b>	P/N: 09051953190

# Spis treści

<b>Przeznaczenie.....</b>	<b>5</b>
<b>Podsumowanie oraz opis testu.....</b>	<b>6</b>
Informacje podstawowe .....	6
Uzasadnienie badań na obecność HPV .....	6
Objaśnienie testu .....	7
<b>Odczynniki i materiały.....</b>	<b>9</b>
Odczynniki i kontrole do testu <b>cobas® HPV</b> .....	9
Odczynniki <b>cobas omni</b> do przygotowywania próbek .....	10
Wymagania dotyczące przechowywania i użytkowania odczynników.....	11
Materiały dodatkowe wymagane dla systemu <b>cobas® 5800</b> .....	13
Materiały dodatkowe wymagane dla systemów <b>cobas® 6800/8800</b> .....	13
Wymagane urządzenia i oprogramowanie .....	14
Dodatkowe materiały wymagane do pobrania próbek na potrzeby testu <b>cobas® HPV</b> .....	15
Dodatkowe materiały do przygotowywania próbek.....	16
<b>Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania .....</b>	<b>17</b>
Ostrzeżenia i środki ostrożności.....	17
Użytkowanie odczynników.....	17
Dobra praktyka laboratoryjna .....	18
<b>Pobieranie, transport i przechowywanie próbek.....</b>	<b>19</b>
Pobieranie próbek .....	19
Transport próbek .....	19
Przechowywanie próbek.....	19

<b>Instrukcja użytkowania.....</b>	<b>21</b>
Zawiesina próbki pobranej samodzielnie.....	21
Próbki na podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub płynnym podłożu PreservCyt® Solution .....	23
System <b>cobas</b> ® 5800.....	23
Systemy <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800 .....	23
Próbki w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid.....	24
Systemy <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800 .....	24
Uwagi proceduralne.....	25
Wykonanie testu <b>cobas</b> ® HPV w systemie <b>cobas</b> ® 5800 .....	25
Wykonanie testu <b>cobas</b> ® HPV w systemach <b>cobas</b> ® 6800/8800.....	28
<b>Wyniki .....</b>	<b>30</b>
Kontrola jakości i ważność wyników w systemie <b>cobas</b> ® 5800 .....	30
Kontrola jakości i ważność wyników w systemach <b>cobas</b> ® 6800/8800 .....	30
Test <b>cobas</b> ® HPV dla oprogramowania systemu <b>cobas</b> ® 5800 w wersji 1.0 lub nowszej .....	31
Test <b>cobas</b> ® HPV dla oprogramowania systemu <b>cobas</b> ® 6800/8800 w wersji 1.4 lub nowszej .....	32
Interpretacja wyników .....	34
<b>Ograniczenia metody .....</b>	<b>35</b>
<b>Skuteczność w badaniach klinicznych z wykorzystaniem próbek klinicznych .....</b>	<b>37</b>
Zgodność między wynikami testów <b>cobas</b> ® HPV w SurePath™ i PreservCyt® ze złożonym testem porównawczym.....	38

**Niekliniczna ocena wiarygodności ..... 39**

Kluczowe parametry wiarygodności testu .....	39
Granica wykrywalności (LoD) .....	39
Inkluzywność.....	40
Precyzja .....	40
Swoistość analityczna / reaktywność krzyżowa .....	44
Substancje wpływające na wynik testu.....	45
Kontaminacja między próbkami .....	46
Błąd całego systemu.....	46
Korelacja metody .....	47
Porównanie działania testu z podłożem do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i podłożem PreservCyt® .....	48
Korelacja wyników próbek pobranych samodzielnie przy użyciu wyrobu FLOQSwab® 552C.80 oraz próbek pobranych przez lekarza .....	49
Korelacja wyników próbek pobranych samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush oraz próbek pobranych przez lekarza.....	50

**Dodatkowe informacje ..... 51**

Najważniejsze cechy oznaczenia .....	51
Oznaczenia .....	52
Pomoc techniczna .....	53
Wytwórca i importer.....	53
Znaki towarowe i patenty.....	53
Prawo autorskie.....	53
Piśmiennictwo .....	54
Wersja dokumentu.....	56

## Przeznaczenie

Test **cobas**® HPV do stosowania w systemach **cobas**® 5800/6800/8800 (**cobas**® HPV) to zautomatyzowany test jakościowy *in vitro* do wykrywania DNA wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w próbkach pacjentów. Do detekcji 14 typów wirusa HPV o wysokim stopniu ryzyka (ang. *High-Risk*, HR) w teście tym, w ramach pojedynczej analizy, wykorzystuje się amplifikację docelowego DNA przez reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz hybrydyzację kwasów nukleinowych. Test pozwala na oznaczenie szczególnie typów wirusa HPV16 i HPV18 i równoczesne wykrycie innych typów o wysokim stopniu ryzyka (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) przy klinicznie istotnych poziomach zakaźności. Próbki są ograniczone do komórek szyjki macicy pobieranych do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), płynnego podłoża PreservCyt® Solution (Hologic Corp.) oraz płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid (BD Diagnostics-TriPath).

Wskazania do stosowania testu **cobas**® HPV:

- A. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia jako badanie przesiewowe u pacjentek, których wyniki cytologii szyjki macicy wykazały atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu, (ang. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASC-US), w celu określenia potrzeby skierowania ich na kolposkopię.
- B. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia jako badanie przesiewowe u pacjentek, których wyniki cytologii szyjki macicy wykazały ASC-US w celu oceny obecności lub braku genotypów 16 i 18 wirusa HPV o wysokim stopniu ryzyka.
- C. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia dodatkowo obok cytologii szyjki macicy w celu oceny obecności lub braku typów wirusa HPV o wysokim stopniu ryzyka.
- D. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia dodatkowo obok cytologii szyjki macicy w celu oceny obecności lub braku genotypów 16 i 18 wirusa HPV.
- E. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia jako pierwotne badanie przesiewowe pierwszego rzutu w celu identyfikacji kobiet, u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka szyjki macicy lub obecności choroby w wysokim stopniu zaawansowania.
- F. Test **cobas**® HPV jest wskazany do użycia jako pierwotne badanie przesiewowe pierwszego rzutu w celu oceny obecności lub braku genotypów 16 i 18 wirusa HPV.

Za pomocą testu **cobas**® HPV można również przebadać samodzielnie pobrane (zgodnie z instrukcją przekazaną przez fachowy personel medyczny) próbki wymazu z pochwy zawieszane w podłożu Roche Cell Collection Medium lub płynnym podłożu PreservCyt® Solution.

Wyniki testu **cobas**® HPV łącznie z dokonaną przez lekarza oceną wcześniejszych badań cytologicznych, innych czynników ryzyka i znanych lekarzowi wytycznych mogą służyć jako wskazówka do wyboru sposobu leczenia pacjentki. Wyniki testu **cobas**® HPV nie powinny być powodem rezygnacji z kolposkopii u kobiet.

# Podsumowanie oraz opis testu

## Informacje podstawowe

Długotrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) jest główną przyczyną raka szyjki macicy oraz jego prekursora — neoplazji śród nabłonkowej szyjki macicy (ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN).<sup>1-3</sup> Obecność zakażenia wirusem HPV można domniemywać w ponad 99% przypadków raka szyjki macicy na całym świecie.<sup>3</sup> HPV jest małym wirusem pozbawionym otoczki, zawierającym dwie nici DNA, którego genom składa się z około 8000 nukleotydów. Istnieje przeszło 140 różnych genotypów HPV i około 40 różnych gatunków wirusa<sup>4,5</sup>, które mogą zakażać błonę śluzową narządów odbytowo-płciowych człowieka.<sup>6,7</sup> Jednakże stwierdzono, że podzbiór 14 genotypów HPV stanowi przyczynę większości przypadków raka szyjki macicy oraz przedrakowych zmian w szyjce macicy.<sup>3,8-13</sup> W tym dokumencie „HPV” oznacza „HPV wysokiego ryzyka”, chyba że określono inaczej.

W krajach rozwiniętych, prowadzących przesiewowe programy wykrywania raka szyjki macicy, od połowy lat 60. stosuje się badanie cytologiczne (rozmasz Pap) jako podstawowe narzędzie wykrywania wczesnych prekursorów raka szyjki macicy. Choć w krajach tych spowodował on drastyczne zmniejszenie częstości występowania i liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy, badanie cytologiczne jest kosztowne, wymaga wielu testów w krótkich odstępach czasu, a jego interpretacja dokonywana przez wysoce przeszkolonego cytopatologa wykazuje ograniczoną powtarzalność i stosunkowo małą czułość w zakresie wykrywania stanów przednowotworowych. Odkrycie przetrwałego zakażenia HPV jako pojedynczego czynnika wywołującego raka szyjki macicy wywołało zainteresowanie stosowaniem testów do wykrywania HPV jako narzędzia przesiewowego pod kątem raka szyjki macicy, a kolejne badania wykazały, że testy na bazie HPV są czulsze od badań cytologicznych w zakresie wykrywania stanów przedrakowych.<sup>14</sup> W roku 2001 wytyczne profesjonalne po raz pierwszy zaleciły stosowanie testów na HPV jako uzupełnienia badań cytologicznych u kobiet w wieku  $\geq 21$  lat, a od roku 2012 testy równoległe (cytologia plus badanie pod kątem HPV) określono jako preferowaną metodę badań przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy u kobiet w wieku  $\geq 30$  lat.<sup>15</sup> Niedawno, w roku 2014, test **cobas**® 4800 HPV został zatwierdzony przez amerykańską agencję FDA jako główne badanie przesiewowe pierwszego rzutu, a w roku 2015 dwa stowarzyszenia profesjonalne wydały przejściowe wytyczne wspierające pierwotne badania przesiewowe HPV jako opcję badań przesiewowych u kobiet w wieku  $\geq 25$  lat.<sup>16</sup>

## Uzasadnienie badań na obecność HPV

Większości przypadków raka szyjki macicy i spowodowanych przez nie zgonów można uniknąć przez wczesne wykrycie zmian przedrakowych w szyjce macicy. Badanie cytologiczne Pap stanowiło podstawę badań przesiewowych raka szyjki macicy przez ponad 50 lat i przyczyniło się do 70% spadku częstości występowania raka szyjki macicy w krajach rozwiniętych.<sup>15</sup> Wirus HPV został uznany za pojedynczą, konieczną przyczynę raka szyjki macicy i występuje w 99,7% przypadkach raka szyjki macicy.<sup>3</sup> Trzydzieści genotypów HPV zaklasyfikowano jako rakotwórcze lub wysokiego ryzyka (ang. *High Risk*, HR), z powodu ich powiązania z rakiem szyjki macicy: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, a dodatkowy genotyp (66) zaklasyfikowano jako prawdopodobnie rakotwórczy.<sup>17</sup> W związku z tym testy wykrywające zakażenie tymi genotypami HR HPV są w coraz większym stopniu stosowane w programach badań przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy. Przyjęte w 2006 r. konsensusowe wytyczne dot. postępowania kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy<sup>18</sup> opisują przydatność zastosowania połączenia badania cytologicznego szyjki macicy, testów pod kątem zakażenia HR HPV i swoistych dla typu HPV testów dla kobiet przechodzących badania przesiewowe pod kątem raka szyjki macicy. W powyższych wytycznych czas wykonania dodatkowych badań (np. kolonoskopii) oraz odstępy ponownych badań przesiewowych zależne są od wyniku tych badań. Wytyczne te zostały niedawno zaktualizowane i zalecają obecnie kombinację badań cytologicznych i testów HR HPV

(testy równoległe) jako preferowaną metodę badań przesiewowych, z testami swoistymi dla genotypów HPV 16/18 jako opcją dodatkową opcją.<sup>15</sup> Testy pod kątem HPV stanowią czulszą metodę badań przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy niż badania cytologiczne<sup>19</sup>, a ich wartość medyczna została jasno wykazana przy stosowaniu jako badań dodatkowych względem cytologii, klasyfikacji do cytologii ASC-US i testu pierwszego rzutu.

## Objaśnienie testu

Test **cobas**® HPV to jakościowy test PCR w czasie rzeczywistym<sup>20,21</sup>, wykrywający 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka. Test **cobas**® HPV wykorzystuje startery do definiowania sekwencji około 200 nukleotydów w obrębie polimorficznego regionu L1 genomu HPV. Pula starterów HPV zawarta w odczynniku Master Mix została zaprojektowana w celu amplifikacji DNA wirusów HPV z grupy 14 typów wysokiego ryzyka (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68).<sup>3,9-13,22</sup> Test wykorzystuje DNA  $\beta$ -globiny jako kontrolę wewnętrzną do monitorowania całego procesu przygotowania próbek i amplifikacji metodą PCR. W związku z tym zawiera dodatkową parę starterów wiążących się z ludzkim genem  $\beta$ -globiny (amplikon długości 330 par zasad). Fluorescencyjne sondy oligonukleotydowe wiążą się z polimorficznymi regionami w obrębie sekwencji określonej przez te primery. Dodatkowo test wykorzystuje kontrole o niskim mianie dodatnim i niskim mianie ujemnym.

Test **cobas**® HPV opiera się na całkowicie zautomatyzowanym przygotowaniu próbek (ekstrakcji i oczyszczaniu kwasów nukleinowych), po którym przeprowadzana jest amplifikacja<sup>23</sup> i detekcja podczas reakcji PCR. System **cobas**® 5800 zaprojektowano jako urządzenie zintegrowane. Systemy **cobas**® 6800/8800 składają się z modułu dostarczania próbek, modułu transferu, modułów przetwarzania oraz modułu analitycznego, przy czym wszystkie te moduły są zintegrowane w ramach jednego aparatu. Automatyczne przetwarzanie danych jest prowadzone przez oprogramowanie systemu **cobas**® 5800 lub **cobas**® 6800/8800, które przypisuje do wszystkich analiz wynik testu dodatni, ujemny lub nieważny. Wyniki można analizować bezpośrednio na ekranie systemu, można je eksportować lub wydrukować w postaci raportu.

Następuje jednoczesne wyodrębnienie kwasów nukleinowych (DNA) z próbek pacjentów i kontroli zewnętrznych. Podsumowując, kwas nukleinowy jest uwalniany przez dodanie do próbki proteiny i odczynnika lizującego. Uwolniony kwas nukleinowy wiąże się z silikonową powierzchnią dodanych szklanych cząstek magnetycznych. Niezwiązane substancje i zanieczyszczenia, takie jak zdenaturowane białko, debris komórkowy i potencjalne inhibitory reakcji PCR usuwane są podczas kolejnych etapów płukania, a oczyszczony kwas nukleinowy jest następnie wymywany w podwyższonej temperaturze ze szklanych cząstek magnetycznych z użyciem buforu do elucji.

Do amplifikacji metodą PCR wykorzystywana jest termostabilna polimeraza DNA. Sekwencje HPV i  $\beta$ -globin są amplifikowane jednocześnie przy użyciu uniwersalnego profilu amplifikacji PCR ze wstępnie zdefiniowanymi etapami temperatury i liczby cykli. Odczynnik Master Mix zamiast trifosforanu deoksytymidyny (dTTP) zawiera trifosforan deoksyurydyny (dUTP), który wbudowywany jest do nowo syntetyzowanego DNA (amplikonu). Jakikolwiek zanieczyszczające amplikony z poprzednich reakcji PCR są usuwane w pierwszym etapie cyklu termicznego dzięki aktywności enzymu AmpErase, który znajduje się w mastermiksie do reakcji PCR.<sup>24</sup> Jednak nowo powstały amplikon nie jest eliminowany, gdyż enzym AmpErase jest inaktywowany w temperaturze przekraczającej 55°C.

Odczynnik Master Mix **cobas**® HPV zawiera sondy wykrywające swoiste dla dwunastu sekwencji docelowych HPV wysokiego ryzyka, jedną sondę wykrywającą swoistą dla sekwencji docelowej HPV16, jedną sondę wykrywającą swoistą dla sekwencji docelowej HPV18 i jedną dla  $\beta$ -globiny. Wzmocniony sygnał pochodzący od dwunastu typów wirusa HPV wysokiego ryzyka (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) jest wykrywany przy użyciu tego samego barwnika fluorescencyjnego, natomiast każdy z sygnałów pochodzących od wirusa HPV16, HPV18 i  $\beta$ -globiny jest wykrywany przy użyciu przypisanego mu barwnika fluorescencyjnego. W przypadku niezwiązania z sekwencją docelową sygnał fluorescencyjny nienaruszonych sond jest tłumiony przez barwnik wygaszający. Podczas amplifikacji PCR hybrydyzacja sond do swoistych sekwencji jednoniciowej matrycy DNA skutkuje cięciem nici przez polimerazę DNA w wyniku jej aktywności egzonukleazy w kierunku od końca 5' do 3', co powoduje rozdzielanie barwników reporterowego i wygaszającego oraz wygenerowanie sygnału fluorescencyjnego. Z każdym cyklem PCR generowana jest zwiększająca się liczba rozszczepionych sond i jednocześnie wzrasta sumaryczny sygnał barwnika reporterowego. Wykrycie w czasie rzeczywistym i rozróżnienie produktów PCR ma miejsce poprzez pomiar fluorescencji uwolnionych barwników reporterowych reprezentujących odpowiednio docelowe sekwencje HPV i  $\beta$ -globiny.



# Odczynniki i materiały

## Odczynniki i kontrole do testu cobas® HPV

Tabela 1 cobas® HPV

cobas® HPV		
Przechowywać w temperaturze 2–8°C Kaseta na 480 testów (P/N 09040544190)		
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw 480 testów
<b>Roztwór proteinyzy (PASE)</b>	Bufor Tris, < 0,05% EDTA, chlorek wapnia, octan wapnia, 8% proteinyzy EUH210: Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208: Zawiera subtylizynę z <i>Bacillus subtilis</i> . Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.	38 ml
<b>Puste naczynie (EV)</b>	Nie dotyczy	1
<b>Bufor do elucji (EB)</b>	Bufor Tris, 0,2% metylo-4-hydroksybenzoesan	38 ml
<b>Odczynnik Master Mix 1 (MMX-R1)</b>	Octan magnezu, wodorotlenek potasu, < 0,1% azydku sodu	14,5 ml
<b>Odczynnik HPV Master Mix 2 (HPV MMX-R2)</b>	Bufor trycynowy, octan potasu, EDTA, glicerol, < 18% dimetylosulfotlenku, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1% Tween 20, < 0,1% azydku sodu, < 0,1% polimerazy DNA Z05, < 0,10% enzymu AmpErase (uracylo-N glikozylaza (bakteryjny), < 0,1% primerów sensownych i antysensownych HPV, < 0,01% primerów sensownych i antysensownych β-globiny, < 0,01% znakowanych fluorescencyjnie sond oligonukleotydowych swoistych dla HPV i β-globiny, < 0,01% aptameru oligonukleotydowego	17,5 ml

Tabela 2 cobas® HPV Positive Control Kit


cobas® HPV Positive Control Kit		
Przechowywać w 2–8°C (P/N 09040552190)		
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw
<b>Kontrola dodatnia HPV (HPV (+) C)</b>	Bufor TRIS, < 0,05% EDTA, < 0,1% azydku sodu, < 0,01% niezakaźnego DNA plazmidowego (bakteryjnego) zawierającego sekwencje HPV16, HPV18 i HPV 39, < 0,01% niezakaźnego DNA plazmidowego (bakteryjnego) zawierającego sekwencje β-globiny, < 0,002% Poly rA RNA (syntetyczne)	16 ml (16 × 1 ml)

Tabela 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit		
Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 09051953190)		
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw
<b>cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)</b>	Bufor Tris, < 0,1% azydku sodu, EDTA, < 0,002% poly rA RNA (syntetycznego)	16 ml (16 × 1 ml)

## Odczynniki cobas omni do przygotowywania próbek

Tabela 4 Odczynniki cobas omni do przygotowywania próbek\*

Odczynniki	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie**
<b>cobas omni MGP Reagent (MGP)</b> Przechowywać w 2–8°C (P/N 06997546190)	Szklane cząstki magnetyczne, bufor Tris, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoenu, < 0,1% azydku sodu	480 testów	Nie dotyczy
<b>cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Przechowywać w 2–8°C (P/N 06997511190)	Bufor Tris, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoenu, < 0,1% azydku sodu	4 × 875 ml	Nie dotyczy
<b>cobas omni Lysis Reagent (LYS)</b> Przechowywać w 2–8°C (P/N 06997538190)	42,56% (udział wagowy) tiocyjanian guanidyny***, 5% (udział wagowo-obj.) polidokanol***, 2% (udział wagowo-obj.) ditiotreitol***, dwuwodny cytrynian sodu	4 × 875 ml	 <p><b>NIEBEZPIECZEŃSTWO</b>            H302 + H332: Działa szkodliwie po połknięciu i w następstwie wdychania.            H314: Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.            H411: Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.            EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy.            P273: Unikać uwolnienia do środowiska.            P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy/ochronę słuchu.            P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody.            P304 + P340 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem.            P305 + P351 + P338 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem.            P391: Zebrać wyciek.            593-84-0 Tiocyjanian guanidyny            9002-92-0 Polidokanol            3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diol</p>
<b>cobas omni Wash Reagent (WASH)</b> Przechowywać w 15–30°C (P/N 06997503190)	Dwuwodny cytrynian sodu, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoenu	4,2 l	Nie dotyczy

\* Te odczynniki nie są dołączone do zestawu testu cobas® HPV. Należy zapoznać się z listą wymaganych materiałów dodatkowych (Tabela 8 i Tabela 9).

\*\* Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zgodne przede wszystkim z wytycznymi GHS UE.

\*\*\* Substancja niebezpieczna.

## Wymagania dotyczące przechowywania i użytkowania odczynników

Odczynniki należy przechowywać i użytkować zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 7.

Jeśli odczynniki nie zostały umieszczone w systemie cobas® 5800 ani w systemach cobas® 6800/8800, należy przechowywać je w odpowiedniej temperaturze, zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 5.

**Tabela 5 Przechowywanie odczynników (umieszczonych poza systemem)**

Odczynnik	Temperatura przechowywania
cobas® HPV	2–8°C
cobas® HPV Positive Control Kit	2–8°C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8°C
cobas omni Lysis Reagent	2–8°C
cobas omni MGP Reagent	2–8°C
cobas omni Specimen Diluent	2–8°C
cobas omni Wash Reagent	15–30°C

## Wymagania dotyczące użytkowania systemu cobas® 5800

Odczynniki umieszczone w systemie cobas® 5800 przechowywane są w odpowiedniej temperaturze, a ich data przydatności do użycia monitorowana jest przez system. System umożliwia wykorzystanie odczynników tylko w przypadku spełnienia wszystkich warunków, które zawiera Tabela 6. System automatycznie uniemożliwia wykorzystanie przeterminowanych odczynników. Tabela 6 pozwala na zrozumienie warunków użytkowania odczynników wymuszanych przez system cobas® 5800.

**Tabela 6 Warunki dotyczące daty ważności odczynników wymuszane przez system cobas® 5800**

Odczynnik	Data ważności zestawu	Stabilność otwartego zestawu*	Liczba przebiegów pracy, do których można wykorzystać zestaw	Stabilność na pokładzie aparatu
cobas® HPV	Nieprzekroczona	90 dni od pierwszego użycia	Maksymalnie 40 przebiegów	Maks. 36 dni*
cobas® HPV Positive Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy**	Nie dotyczy	Maks. 36 dni*
cobas® Buffer Negative Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy**	Nie dotyczy	Maks. 36 dni*
cobas omni Lysis Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni MGP Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Specimen Diluent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Wash Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\* Czas jest mierzony od umieszczenia po raz pierwszy odczynnika w systemie cobas® 5800.

\*\* Odczynnik do jednorazowego użycia.

## Wymagania dotyczące użytkowania systemów cobas® 6800/8800

Odczynniki umieszczone w systemach cobas® 6800/8800 przechowywane są w odpowiedniej temperaturze, a ich data przydatności do użycia monitorowana jest przez system. Systemy cobas® 6800/8800 umożliwiają wykorzystanie odczynników tylko w przypadku spełnienia wszystkich warunków, które zawiera Tabela 7. System automatycznie uniemożliwia wykorzystanie przeterminowanych odczynników. Tabela 7 opisuje warunki użytkowania odczynników wymuszanych przez systemy cobas® 6800/8800.

**Tabela 7 Warunki dotyczące daty ważności odczynników wymuszane przez systemy cobas® 6800/8800**

Odczynnik	Data ważności zestawu	Stabilność otwartego zestawu*	Liczba przebiegów pracy, do których można wykorzystać zestaw	Stabilność na pokładzie urządzenia (łącznie czas w urządzeniu poza chłodziarką)
cobas® HPV	Nieprzekroczona	90 dni od pierwszego użycia	Maksymalnie 20 przebiegów	Maksymalnie 20 godzin
cobas® HPV Positive Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy**	Maksymalnie 16 przebiegów	Maksymalnie 10 godzin
cobas® Buffer Negative Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy**	Maksymalnie 16 przebiegów	Maksymalnie 10 godzin
cobas omni Lysis Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni MGP Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Specimen Diluent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Wash Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\* Czas jest mierzony od umieszczenia po raz pierwszy odczynnika w systemach cobas® 6800/8800.

\*\* Odczynnik do jednorazowego użycia.

## Materiały dodatkowe wymagane dla systemu cobas® 5800

**Tabela 8** Materiały i materiały zużywalne do użytku z systemem cobas® 5800

<b>Material</b>	<b>P/N</b>
<b>cobas omni</b> Processing Plate 24	08413975001
<b>cobas omni</b> Liquid Waste Plate 24	08413983001
<b>cobas omni</b> Amplification Plate 24	08499853001
Końcówki CORE TIPS z filtrem, 1 ml	04639642001
Końcówki CORE TIPS z filtrem, 300 µl	07345607001
<b>cobas omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas omni</b> Wash Reagent	06997503190
Worek na odpady stałe lub	07435967001 lub
Worek na odpady stałe z wkładką	08030073001
Kompletny 16-pozycyjny nośnik S probówek	09224319001
Kompletny nośnik R statywów 5-pozycyjnych	09224475001
Nośnik pojemników z podłożem do pobierania Collection Medium Container Carrier (nośnik C CMC)	09224599001

## Materiały dodatkowe wymagane dla systemów cobas® 6800/8800

**Tabela 9** Wyposażenie, materiały i materiały eksploatacyjne wymagane do stosowania z testem cobas® HPV

<b>Material</b>	<b>P/N</b>
<b>cobas®</b> Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
<b>cobas omni</b> Processing Plate	05534917001
<b>cobas omni</b> Amplification Plate	05534941001
<b>cobas omni</b> Pipette Tips	05534925001
<b>cobas omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas omni</b> Wash Reagent	06997503190
Worek na odpady stałe i pojemnik na odpady stałe lub	07435967001 i 07094361001 lub
Worek na odpady stałe z wkładką i szuflada na zestawy	08030073001 i 08387281001

## Wymagane urządzenia i oprogramowanie

Na aparacie **cobas**® 5800 należy zainstalować oprogramowanie **cobas**® 5800 oraz pakiet oprogramowania do analizy **cobas**® HPV (ASAP) dla systemu **cobas**® 5800. Z systemem zostanie dostarczone oprogramowanie Data Manager oraz komputer PC dla systemu **cobas**® 5800.

Na aparatach **cobas**® 6800/8800 należy zainstalować oprogramowanie systemu **cobas**® 6800/8800 oraz pakiet oprogramowania do analizy **cobas**® HPV (ASAP) dla tego systemu. Z systemem dostarczany jest serwer Instrument Gateway (IG).

**Tabela 10 Urządzenia**

Wyposażenie	P/N
<b>cobas</b> ® 5800 System	08707464001
<b>cobas</b> ® 6800 System (na ruchomej platformie)	05524245001 i 06379672001
<b>cobas</b> ® 6800 System (na stałej platformie)	05524245001 i 06379664001
<b>cobas</b> ® 8800 System	05412722001
Moduł dostarczania próbek dla systemów <b>cobas</b> ® 6800/8800	06301037001

## Dodatkowe materiały wymagane do pobrania próbek na potrzeby testu cobas® HPV

**Tabela 11 Zestawy pobierania materiałów używane z testem cobas® HPV**

Zestaw do pobierania	P/N
Zatyczki zamienne podłoża Roche Cell Collection Medium (250 fiolek)	07994745190
Zestaw lekarza do testu Pap ThinPrep (500 fiolek i urządzenia do pobierania typu „miotłka”) Zestaw lekarza do testu Pap ThinPrep (500 fiolek i szczoteczki cytologiczne Cytobrush/szpatułki)	Hologic 70136-001 Hologic 70136-002
Zestaw fiolek z konserwantem SurePath™ GYN Preservative Vial Zestaw fiolek do pobierania BD SurePath™ Collection Vial (500 fiolek) Zestaw fiolek do pobierania BD SurePath™ Collection Vial (25 fiolek)	Becton, Dickinson 490522, 490527 Becton, Dickinson 491253 Becton, Dickinson 491324
Szczoteczka do pobierania próbek z szyjki macicy — 20 opakowań, 25 szczoteczek w każdym (500/pudełko)	08399832190
Szczoteczka do pobierania próbek z szyjki macicy — sterylizowana, pakowana pojedynczo (100/pudełko)	08779040190
Szczoteczka Rovers® Cervex-Brush® Combi (500/pudełko)	VWR 89171-022
Szczoteczka Cytobrush Plus GT — 25 opakowań, 100 szczoteczek w każdym (2500/pudełko) Szczoteczka Cytobrush Plus GT — 2 opakowania, 500 szczoteczek w każdym (1000/pudełko) Szczoteczka Cytobrush Plus GT — 10 opakowania, 10 szczoteczek w każdym (100/pudełko) Szczoteczka jałowa Cytobrush Plus GT Sterile — 1 szczoteczka na woreczek (40/pudełko) Szczoteczka Cytobrush Plus GT Scored — 25 opakowań, 100 szczoteczek w każdym (2500/pudełko) Szpatułki plastikowe Pap-Perfect (500/pudełko)	Medscand C0105 Medscand C0121 Medscand C0104 Medscand C0112 Medscand C0305 Medscand 11080
Zestaw Copan FLOQSwabs® do samodzielnego pobierania wymazu z pochwy (552C.80) oraz Instrukcja przygotowania zawiesiny próbki dotycząca zestawu Copan FLOQSwabs® do samodzielnego pobierania wymazu z pochwy (552C.80)	09032932190 oraz 09652671001
Szczoteczki Evalyn® Brush firmy Rovers oraz Instrukcje dotyczące przygotowywania zawiesiny próbki pobranej przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush firmy Rovers	09032959190 oraz 09907238001

Dodatkowe informacje dotyczące pierwotnych i wtórnych próbek na próbki akceptowanych przez aparaty zawiera podręcznik użytkownika systemów cobas® 5800 lub cobas® 6800/8800.

Uwaga: szczegółową listę zamówień na statywy próbkowe, statywy na niedrożne końcówki i tace na statywy akceptowane przez urządzenia można uzyskać po skontaktowaniu się z przedstawicielem serwisu Roche.

## Dodatkowe materiały do przygotowywania próbek

**Tabela 12 Materiały do przygotowywania próbek używane z testem cobas® HPV**

<b>Materiał</b>	<b>P/N</b>
<b>cobas®</b> Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
Zestaw probówek wtórnych <b>cobas®</b> Secondary Tube Kit	07958048190
Zestaw zapasowych zatyczek <b>cobas®</b> Replacement Cap Kit (do probówek wtórnych <b>cobas®</b> Secondary Tube)	07958056190
Zapaszowe zatyczki do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium Replacement Caps (luzem, 250/opakowanie)	08037230190 (opcjonalny)
Zapaszowe zatyczki do fiolek do wymiany, 42 mm (8 tac po 48/pudełko)	07682247001 (opcjonalny)
Odporne na temperaturę etykiety z kodem kreskowym	RACO Industries, RAC-225075-9501
Mieszadło wibracyjne (do mieszania jednej próbki)	Dowolny dostawca
Termometr, -20/150°C	VWR 89095-600 lub odpowiednik
Cyfrowy blok grzejny 120 V	VWR 75838-294 lub odpowiednik
Moduł bloku grzejnego z 12 otworami 16 mm	VWR 13259-162 lub odpowiednik
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 <sup>a, b, c</sup>	03143449001
RD5 RACK – statyw standardowy RD 0001-0050 LR <sup>a, b, c</sup>	11902997001

\* Otwarta butelka buforu do przygotowywania próbek **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) może być przechowywana w temperaturze otoczenia (15–30°C) przez maksymalnie 21 dni i 4 oddzielne zastosowania do obróbki przedanalizy próbek SurePath™.

<sup>a</sup> W systemie **cobas®** 5800 wymagane jest stosowanie statywów RD5 lub MPA w połączeniu z nośnikiem statywów 5-pozycyjnych.

<sup>b</sup> Statywy MPA 16 mm lub 16-pozycyjne nośniki próbek to preferowane statywy do stosowania z próbkami pobranymi do probówek wtórnych **cobas®** Secondary Tube.

<sup>c</sup> Podane statywy MPA lub RD5 to przykładowe materiały i numery części. Szczegółową listę zamówień na statywy na próbki i nośniki statywów akceptowane przez aparaty można uzyskać, kontaktując się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.



# Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku każdej procedury testowej, dla prawidłowego przeprowadzenia badania kluczowe znaczenie ma zachowanie zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Z uwagi na wysoką czułość niniejszego testu podczas użytkowania odczynników oraz mieszanin do amplifikacji należy zachować szczególną ostrożność, aby zapobiec zanieczyszczeniu.

- Do stosowania wyłącznie w diagnostyce *in vitro*.
- Próbkę wymazu z pochwy pobrane samodzielnie muszą być po pobraniu zawieszona w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub w płynnym podłożu PreservCyt® Solution.
- W przypadku próbek pobranych samodzielnie mogą wystąpić wyniki fałszywie ujemne lub nieważne, jeżeli próbki po pobraniu nie zostaną zawieszona w podłożu.
- Ze wszystkimi próbkami pacjentów należy obchodzić się tak jak z materiałem zakaźnym, stosując procedury dobrej praktyki laboratoryjnej, takie jak określone w dokumentach Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories<sup>25</sup> oraz CLSI Document M29-A4.<sup>26</sup> Procedurę tę powinien wykonywać wyłącznie personel biegły w obchodzeniu się z materiałem zakaźnym, użytkowaniu testu **cobas® HPV** i systemu **cobas® 5800** lub **cobas® 6800/8800**.
- Wszystkie materiały pochodzenia ludzkiego należy uważać za potencjalnie zakaźne i postępować z nimi z zastosowaniem ogólnych środków ostrożności. W przypadku rozlania materiału należy natychmiast odkazić świeżo przygotowanym 0,5% roztworem podchlorynu sodu w destylowanej lub dejonizowanej wodzie (wybielacz rozcieńczony w stosunku 1:10) lub postępować zgodnie z procedurami przyjętymi w danym ośrodku.
- Nie zamrażać żadnych próbek umieszczonych w probówkach podstawowych ani wtórnych.
- W celu zagwarantowania określonego działania testu należy stosować wyłącznie dostarczone lub wymienione potrzebne materiały eksploatacyjne.
- Karty charakterystyki są dostępne na żądanie w lokalnym przedstawicielstwie firmy Roche.
- Ścisłe przestrzegać podanych procedur i wytycznych w celu zapewnienia prawidłowego wykonania testu. Wszelkie odchylenia od procedur i wytycznych mogą mieć wpływ na ustaloną skuteczność testu.
- Jeżeli w trakcie pracy z próbkami i ich przygotowywania nie stosuje się odpowiedniej kontroli kontaminacji pomiędzy próbkami, może dojść do uzyskania fałszywie dodatnich wyników.
- Należy poinformować lokalny właściwy organ o wszelkich poważnych zdarzeniach, które mogą wystąpić podczas stosowania tego testu.

## Użytkowanie odczynników

- Aby uniknąć kontaminacji pomiędzy próbkami, odczynnikami lub kontrolami, z wszystkimi odczynnikami, kontrolami i próbkami należy postępować zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej.
- Przed użyciem należy ocenić wzrokowo każdą kasetę odczynnikową, rozcieńczalnik, odczynnik do lizy i odczynnik płuczący, aby upewnić się, że nie ma jakiegokolwiek wycieku. W razie wystąpienia wycieku nie wolno używać tego materiału do badania.
- **cobas omni** Lysis Reagent zawiera izotiocyanian guanidyny, potencjalnie niebezpieczną substancję chemiczną. Nie dopuszczać do kontaktu odczynników ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, natychmiast spłukać dużą ilością wody; w przeciwnym razie mogą powstać oparzenia.

- Nie wolno dopuszczać do kontaktu **cobas omni** Lysis Reagent, zawierającego tiocyjanian guanidyny, z roztworem podchlorynu sodu (wybielaczem). Połączenie to może skutkować wytworzeniem silnie trującego gazu.
- Zużyte zestawy kontroli zawierają przekłute fiolki z pozostałościami odczynnika, należy zachować szczególną ostrożność podczas utylizacji, aby uniknąć rozlania i kontaktu.
- Zestawy testu **cobas**® HPV, kontroli dodatniej **cobas**® HPV Positive Control Kit, kontroli ujemnej **cobas**® Negative Control Kit, odczynnik **cobas omni** MGP Reagent oraz rozcieńczalnika **cobas omni** Specimen Diluent zawierają azydek sodu jako substancję konserwującą. Nie dopuszczać do kontaktu odczynników ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, natychmiast spłukać dużą ilością wody; w przeciwnym razie mogą powstać oparzenia. Jeżeli dojdzie do rozlania wymienionych odczynników, przed wytarciem należy rozcieńczyć je wodą. Azydek sodu może wchodzić w reakcje z instalacjami wodno-kanalizacyjnymi wykonanymi z ołowiu lub miedzi, tworząc silnie wybuchowe azydki metali. Usuwając roztwory zawierające azydek sodu do zlewów laboratoryjnych, należy spłukać rury dużą ilością zimnej wody, aby zapobiec nagromadzeniu azydków.
- Wszystkie materiały, które przypadkowo weszły w kontakt z próbkami i odczynnikami, należy utylizować zgodnie z przepisami krajowymi i lokalnymi.

## Dobra praktyka laboratoryjna

- Nie należy pipetować za pomocą ust.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić tytoniu w obszarach roboczych.
- Podczas pracy z próbkami i odczynnikami należy nosić rękawiczki laboratoryjne, fartuch oraz osłonę oczu. Podczas pracy z próbkami i kontrolami należy unikać zanieczyszczenia rękawiczek. W celu uniknięcia zanieczyszczenia należy zmieniać rękawiczki pomiędzy obchodzeniem się z próbkami i użytkowaniem testów **cobas**® HPV, zestawu kontroli dodatniej **cobas**® HPV Positive Control Kit, buforu kontroli ujemnej **cobas**® Buffer Negative Control Kit oraz odczynników **cobas omni**.
- Należy dokładnie umyć ręce po zakończeniu pracy z próbkami i odczynnikami, a także po zdjęciu rękawic.
- Dokładnie oczyścić i odkazić wszystkie laboratoryjne powierzchnie robocze świeżo przygotowanym roztworem 0,5% podchlorynu sodu w wodzie destylowanej lub dejonizowanej (rozcieńczyć domowy wybielacz w stosunku 1:10). Następnie przetrzeć powierzchnię 70% etanolem.
- Jeśli na powierzchni aparatów **cobas**® 5800 lub **cobas**® 6800/8800 dojdzie do rozlania płynu, należy postępować zgodnie z instrukcjami zamieszczonymi w Asystencie użytkownika lub podręczniku użytkownika do systemów **cobas**® 5800 lub **cobas**® 6800/8800 w celu prawidłowego wyczyszczenia i odkażenia powierzchni urządzenia.

# Pobieranie, transport i przechowywanie próbek

**Uwaga: ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się jak z materiałem potencjalnie zakaźnym.**

## Pobieranie próbek

Próbki z szyjki macicy, pobrane do pożywki do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, płynnego podłoża PreservCyt® Solution lub płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid, zostały zatwierdzone do użycia z testem **cobas® HPV**.

Próbki wymazu z pochwy pobrane przy użyciu zestawu *FLOQSwab® do samodzielnego pobierania wymazu z pochwy* i zawieszony w podłożu do przechowywania pobranych próbek Roche Cell Collection Medium oraz płynnym podłożu PreservCyt® Solution zostały zatwierdzone do użycia z testem **cobas® HPV**.

Próbki wymazu z pochwy pobrane przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush i zawieszony w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium oraz w płynnym podłożu PreservCyt® Solution zostały zatwierdzone do użycia z testem **cobas® HPV**.

Próbki macicy należy pobierać zgodnie z instrukcjami producenta.

## Transport próbek

Próbki pobrane do pożywki do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, płynnego podłoża PreservCyt® Solution lub płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid, można transportować w temperaturze 2–30°C. Próbki zawierające HPV muszą być transportowane zgodnie z przepisami krajowymi, federalnymi, stanowymi i lokalnymi dotyczącymi transportu czynników etiologicznych.<sup>27</sup>

## Przechowywanie próbek

Próbki pobrane do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i płynnego podłoża PreservCyt® Solution można transportować w temperaturze 2–30°C do 3 miesięcy przed wykonaniem testu **cobas® HPV**. Informacje dotyczące warunków przechowywania, patrz oznakowanie podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium. Informacje dotyczące warunków przechowywania, patrz oznakowanie płynnego podłoża PreservCyt® Solution. Nie należy zamrażać próbek w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i płynnym podłożu PreservCyt®.

Wiązania krzyżowe indukowane przez matrycę płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid można odwrócić przez poddanie działaniu buforu **cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)** przed testem HPV. Przygotowanie przedanalizy stanowi obowiązkowy krok dla wszystkich próbek z szyjki macicy pobranych do płynu SurePath™ przed wykonaniem testu **cobas® HPV**. Próbek SurePath™ nie należy zamrażać.

Fiolki podstawowe próbkami z szyjki macicy pobranymi do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid można przechowywać w temperaturze 2–8°C przez maksymalnie 3 miesiące lub do 6 tygodni od daty pobrania w temperaturze 15–30°C. W razie potrzeby próbki SurePath™ mogą być mieszane z buforem przygotowawczym **cobas® Sample Prep Buffer** w probówce wtórnej i przechowywane w temperaturze 2–30°C przez okres do 6 tygodni przed ukończeniem kroku ogrzewania, zgodnie z opisem w rozdziale „Próbki w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid”. Alternatywnie próbki SurePath™ mogą być przechowywane w temperaturze 2–30°C przez okres do 6 tygodni po przygotowaniu

wstępnym [zgodnie z opisem w rozdziale „Próbki w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid”] przed wykonaniem testu pod kątem HPV.

Tabela 13 prezentuje zestawienie dopuszczalnych warunków przechowywania próbek przed badaniem testem cobas® HPV.

**Tabela 13 Zestawienie dopuszczalnych warunków przechowywania próbek przed badaniem testem cobas® HPV**

Typ próbki		2–8°C	15–30°C
Podłoża Roche Cell Collection Medium i PreservCyt®		3 miesiąca	3 miesiąca
SurePath™*	Przechowywanie próbki w fiolce podstawowej przed obróbką przedanalityczną <i>lub</i>	3 miesiąca	6 tygodni
	Przechowywanie próbki zmieszanej z CSPB przed krokiem ogrzewania <i>lub</i>	6 tygodni	6 tygodni
	Przechowywanie obrobionej próbki	6 tygodni	6 tygodni

\* Otwarta butelka buforu do przygotowywania próbek cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) może być przechowywana w temperaturze otoczenia (15–30°C) przez maksymalnie 21 dni i 4 oddzielne zastosowania do obróbki przedanalitycznej próbek SurePath™.

# Instrukcja użytkowania

## Zawiesina próbki pobranej samodzielnie

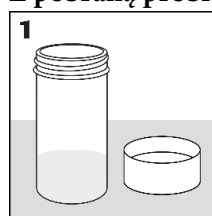
Instrukcja przygotowania zawiesiny próbki dotycząca zestawu Copan FLOQSwabs® do samodzielnego pobierania wymazu z pochwy (552C.80)

Instrukcja postępowania z próbką dotycząca próbki pobranej samodzielnie przy użyciu zestawu Copan FLOQSwab® do samodzielnego pobierania wymazu z pochwy (552C.80) w celu przeprowadzenia testu cobas® 4800 HPV Test lub cobas® HPV.

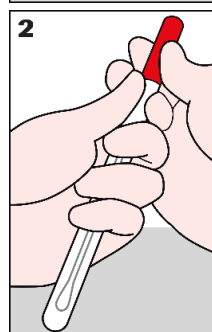
Samodzielnie pobrana próbka musi po pobraniu zostać umieszczona w pożywce.

- Przed przystąpieniem do przygotowania zawiesiny próbki należy przeczytać wszystkie instrukcje.
- Aby pobrać próbkę, należy postępować zgodnie z Instrukcją obsługi wydaną przez producenta wyrobu.
- W celu zabezpieczenia próbki po jej pobraniu należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

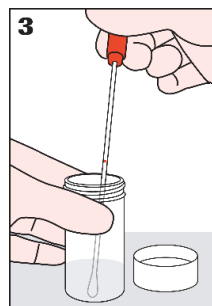
Z pobraną próbką należy obchodzić się z zachowaniem ostrożności.



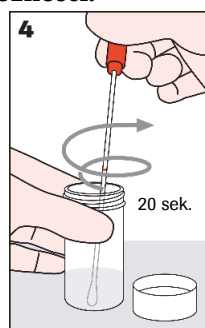
**1. Ostrożnie** zdjąć nakrętkę z fiolki zawierającej pożywkę i umieścić ją na nieruchomej, płaskiej powierzchni.



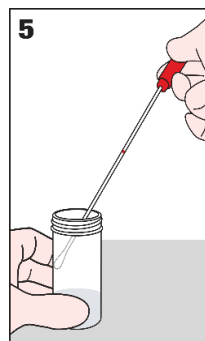
**2. Powoli wyciągnąć** korek FLOQSwab, aby wyjąć wymazówkę z próbówki. **Podczas wyjmowania wymazówki FLOQSwab ograniczyć do minimum dotykane wewnętrznych ścianek próbówki.**



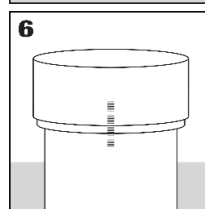
**3. Przytrzymać** fiolkę jedną ręką, następnie drugą ręką umieścić końcówkę wymazówki FLOQSwab we fiolce tak, aby **końcówka wymazówki FLOQSwab była całkowicie zanurzona w pożywce** oraz **dotykała dna** fiolki.



**4.** Trzymając fiolkę, **obracać wymazówkę FLOQSwab wzdłuż wewnętrznej ścianki fiolki przez 20 sekund**, jednocześnie **upewniając się, że wymazówka pozostaje zanurzona** w pożywce. Uważać, aby nie rozpryskać zawartości.



**5.** Ostrożnie przeciągnąć wymazówkę FLOQSwab w górę wzdłuż wewnętrznej ścianki fiolki, aż końcówka nie będzie dłużej zanurzona w pożywce. **Przytrzymać końcówkę przy wewnętrznej ściance fiolki, aby odsączyć płyn** z wymazówki. Umieścić wymazówkę FLOQSwab w próbówce i wyrzucić.



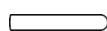
**6. Założyć nakrętkę** na fiolkę i dokręcić, aż **linie na nakrętce i fiolce się zetkną lub nieco się pokryją**, aby zapobiec wyciekowi. Przechowywać w pozycji pionowej.

**7.** Próbkę można teraz zbadać przy użyciu testu **cobas® 4800 HPV** lub **cobas® HPV**.

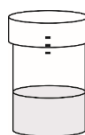
### Słowniczek



**Zestaw FLOQSwab/wymazówka:** przyrząd do samodzielnego pobierania wymazu stosowany do pobierania próbki.



**Probówka:** pojemnik ochronny, w którym dostarczany jest przyrząd do samodzielnego pobierania wymazu, i który może być stosowany do tymczasowego przechowywania przyrządu do pobierania wymazu po pobraniu próbki.



**Fiolka:** pojemnik, który zawiera 20 ml przezroczystego roztworu. Pobrany materiał należy przenieść do tego pojemnika, a ten pojemnik zostanie wysłany do laboratorium w celu przeprowadzenia badań.

**Pożywka:** tak nazywa się płyn, który jest dostarczony we fiolce.

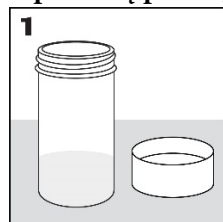
## Instrukcje dotyczące przygotowywania zawiesiny próbki pobranej przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush firmy Rovers

Instrukcja postępowania z próbką pobraną samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush firmy Rovers w celu przeprowadzenia testu cobas® 4800 HPV Test lub cobas® HPV.

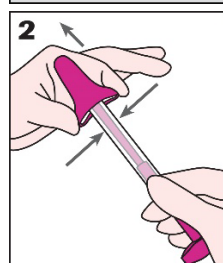
### Samodzielnie pobrana próbka musi po pobraniu zostać umieszczona w pożywce.

- Przed przystąpieniem do przygotowania zawiesiny próbki należy przeczytać wszystkie instrukcje.
- Aby pobrać próbkę, należy postępować zgodnie z Instrukcją obsługi wydaną przez producenta wyrobu.
- W celu zabezpieczenia próbki po jej pobraniu należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

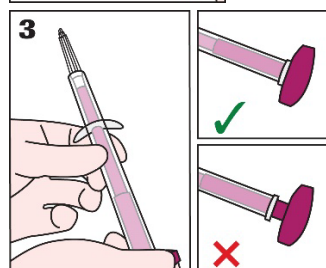
### Z pobraną próbką należy obchodzić się z zachowaniem ostrożności.



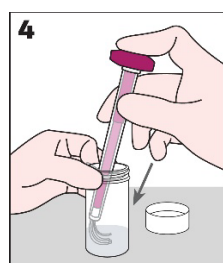
**1. Ostrożnie** zdjąć nakrętkę z fiolki zawierającej pożywkę i umieścić ją na nieruchomej, płaskiej powierzchni.



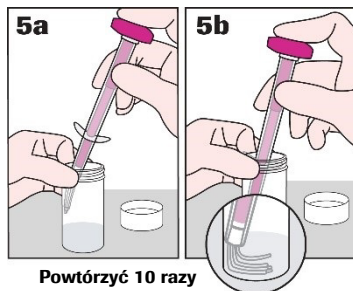
**2. Zdjąć różowy korek** ze szczoteczki Evalyn Brush, **zachowując ostrożność, aby nie dotknąć odsłoniętego końca.**



**3. Wciskać różowy tłoczek** do momentu kliknięcia, aby odsłonić białe włosie. **Zachować ostrożność, aby niczego nie dotykać odsłoniętym włosiem** (np. palców, żadnych powierzchni).



**4. Przytrzymać fiolkę** jedną ręką, a następnie drugą ręką umieścić białe włosie we fiolce tak, aby **całkowicie zanurzyć włosie w pożywce, umieszczając skrzydełka poniżej otworu fiolki.**

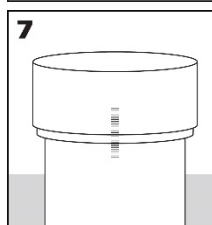


Powtórzyć 10 razy

**5. Przytrzymując fiolkę, dynamicznie zanurzać szczoteczkę, uderzając białym włosiem o dno i ściankę wewnętrzną fiolki 10 razy, aby zmaksymalizować uwolnienie próbki.** Uważać, aby nie rozpryskać zawartości.



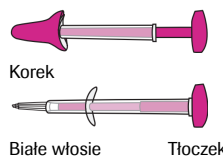
**6. Wyjąć białe włosie, ostrożnie przesuwając szczoteczkę w górę po wewnętrznej ściance fiolki pierwotnej do momentu, gdy włosie przestanie być zanurzone w pożywce. Przytrzymać włosie przy wewnętrznej ściance fiolki, aby odsączyć płyn z włosia.** Umieścić szczoteczkę Evalyn Brush z powrotem w jej opakowaniu i wyrzucić.



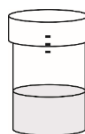
**7. Założyć nakrętkę** na fiolkę i dokręcić, aż **linie na nakrętkę i fiolce się zetkną lub nieco się pokryją**, aby zapobiec wyciekowi. Przechowywać w pozycji pionowej.

**8. Próbkę można teraz zbadać** przy użyciu testu cobas® 4800 HPV lub cobas® HPV.

### Słowniczek



**Szczoteczka Evalyn Brush:** przyrząd do samodzielnego pobierania wymazu stosowany do pobierania próbki.



**Fiolka:** pojemnik, który zawiera 20 ml przezroczystego roztworu. Pobrany materiał należy przenieść do tego pojemnika, a ten pojemnik zostanie wysłany do laboratorium w celu przeprowadzenia badań.

**Pożywka:** tak nazywa się płyn, który jest dostarczony we fiolce.

## Próbki na podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub płynnym podłożu PreservCyt® Solution

### System cobas® 5800

- W systemie cobas® 5800 można przetwarzać próbki na podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i płynnym podłożu PreservCyt® Solution bezpośrednio z opatrzonych właściwym kodem kreskowym pierwotnych pojemników lub probówek wtórnych cobas® Secondary Tube (instrukcje dotyczące opcjonalnego alikwotowania dla systemu cobas® 5800 zawiera zamieszczona poniżej część dotycząca systemu cobas® 5800/6800/8800).
  - Przed załadowaniem do aparatu **umieścić** czystymi rękami w rękawiczkach zamkniętą fiolkę pierwotną **na mieszadle wibracyjnym** i mieszać przez **10 sekund**.
  - Otworzyć fiolkę pierwotną i umieścić na nośniku podłoża Cell Collection Media.
- W przypadku ładowania fiołki pierwotnej minimalna wymagana objętość w pojemnikach pierwotnych wynosi 3,0 ml.

### Systemy cobas® 5800/6800/8800

- Na potrzeby przetwarzania w systemach cobas® 5800 lub cobas® 6800/8800 próbki na podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub płynnym podłożu PreservCyt® Solution należy alikwotować do probówek wtórnych cobas® Secondary Tube w opisany poniżej sposób:
  - Przygotuj opatrzoną kodem kreskowym probówkę wtórną cobas® Secondary Tube o pojemności 13 ml dla każdej próbki pobranej do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub podłoża PreservCyt® przeznaczonej do przetestowania.
  - Czystymi rękami w rękawiczkach umieścić na **mieszadle wibracyjnym** każdą fiolkę zawierającą próbkę pierwotną na podłożu Roche Cell Collection Medium lub PreservCyt® i mieszać przez **10 sekund** bezpośrednio przed przeniesieniem.
  - Otwórz fiolkę pierwotną i przenieś przynajmniej **1,0 ml**, ale nie więcej niż **4,0 ml** do przygotowanej, oznaczonej kodem kreskowym probówki dodatkowej z etapu 1. *Zawsze zachowaj ostrożność podczas przenoszenia próbek z podstawowych pojemników do probówki wtórnej. Do każdej próbki zawsze używaj nowej końcówki pipetującej.* Przenieś probówkę na statyw (lub zamknij probówkę wtórną cobas® Secondary Tube, jeśli testy będą wykonywane w późniejszym czasie).
  - Zatkaj ponownie fiolkę pierwotną nową zatyczką przed przejściem do następnego materiału. Przechowuj fiolkę w pozycji pionowej.
  - Załaduj statywy z probówkami wtórnymi bez zatyczek do systemu cobas® 5800 lub systemów cobas® 6800/8800 w celu wykonania testu HPV.

## Próbki w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid

### Systemy cobas® 5800/6800/8800

- Próbki w płynie konserwującym SurePath™ przed wykonaniem testu cobas® HPV należy poddać opisanej poniżej obróbce przedanalizycznej.
  1. Przygotuj po jednej opatrzonej kodem kreskowym\* próbówce wtórnej cobas® Secondary Tube o pojemności 13 ml na każdą przeznaczoną do przetestowania próbkę w płynie konserwującym SurePath™ i do każdej z tych probówek przenieś porcję **0,5 ml** buforu do przygotowywania próbek cobas® Sample Prep Buffer (CSPB).
  2. Czystymi rękami w rękawiczkach wytrząsaj na mieszadle wibracyjnym każdą fiolkę materiału podstawowego SurePath™ przez **10 sekund** bezpośrednio przed przeniesieniem.
  3. Otwórz fiolkę pierwotną i przenieś **0,5 ml** próbki w płynie konserwującym SurePath™ do przygotowanej, opatrzonej kodem kreskowym próbki wtórnej cobas® Secondary Tube z kroku 1. *Zawsze zachowaj ostrożność podczas przenoszenia próbek z podstawowych pojemników do próbki wtórnej. Do każdej próbki zawsze używaj nowej końcówki pipetującej.*
  4. Zatkaj próbkę wtórną i zatkaj ponownie fiolkę pierwotną nową zatyczką przed przejściem do następnego materiału. Przechowuj fiolkę w pozycji pionowej.
  5. Mieszaj każdą próbkę wtórną na mieszadle wibracyjnym przez **1 sekundę**.
  6. Przenieś próbki do modułu grzejnego ustawionego na temperaturę **95°C** i inkubuj przez **20 minut**.
  7. Wyjmij próbki i umieść je w statywie, a następnie pozostaw je do schłodzenia przez **10 minut** w temperaturze otoczenia. *Zachowaj ostrożność, ponieważ próbki wtórne mogą być gorące.*
  8. Mieszaj każdą próbkę wtórną na mieszadle wibracyjnym przez **5 sekund**.
  9. Otwórz próbki i wyrzuć zatyczki. Przenieś próbki do statywów i przetestuj na obecność wirusa HPV w systemie cobas® 5800 lub w systemach cobas® 6800/8800.
  10. Próbki w płynie konserwującym SurePath™ poddane działaniu buforu do przygotowywania próbek cobas® Sample Prep Buffer można w razie potrzeby przechowywać do wykonania testów HPV w przyszłości. Po wykonaniu powyższej procedury do kroku 7 próbki z próbkami w płynie konserwującym SurePath™ poddane obróbce z użyciem buforu do przygotowywania próbek cobas® Sample Prep Buffer, można przed wykonaniem testu HPV przechowywać przez maksymalnie 6 tygodni w temperaturze 2–30°C.

\* W przypadku probówek używanych w procedurze z ogrzewaniem konieczne jest zastosowanie etykiet z kodem kreskowym odpornych na działanie ciepła.

Zalecane numery produktów, patrz rozdział „Dodatkowe materiały do przygotowywania próbek”.



## Uwagi proceduralne

- Nie należy używać odczynników testu **cobas® HPV**, **cobas® HPV Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** i odczynników **cobas omni** po upływie ich daty ważności.
- Nie wykorzystywać ponownie materiałów zużywalnych. Są one przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Upewnić się, że etykiety z kodami kreskowymi na probówkach są widoczne przez otwory z boku statywów próbkowych. Specyfikacje kodów kreskowych oraz dodatkowe informacje dotyczące ładowania probówek na próbkę zawiera Asystent użytkownika i/lub Podręcznik użytkownika systemów **cobas® 5800** lub **cobas® 6800/8800**.
- Instrukcje dotyczące prawidłowej konserwacji urządzeń zawiera podręcznik użytkownika i/lub instrukcja obsługi systemu **cobas® 5800** lub systemów **cobas® 6800/8800**.

## Wykonanie testu **cobas® HPV** w systemie **cobas® 5800**

Test **cobas® HPV** można wykonać w systemie **cobas® 5800** przy minimalnej wymaganej objętości próbki wynoszącej 3,0 ml w przypadku próbek na podłożach Roche Cell Collection Medium i PreservCyt® z fiołki pierwotnej. Alikwoty próbek na podłożach Roche Cell Collection Medium i PreservCyt® w probówkach wtórnych **cobas® Secondary Tube** można analizować przy minimalnej wymaganej objętości wynoszącej 1,0 ml. Próbki w płynie konserwującym SurePath™, które poddano procedurze przedanalizacyjnej w probówce wtórnej **cobas® Secondary Tube**, mają objętość 1,0 ml. Procedurę przedanalizacyjną, której należy poddać próbki w płynie konserwującym SurePath™, opisano w części „Próbki w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid”. Obsługę aparatu opisano szczegółowo w Asystencie użytkownika i/lub Podręczniku użytkownika systemu **cobas® 5800**.

Ryc. 1 przedstawia podsumowanie tej procedury.

- Próbki na podłożach Roche Cell Collection Medium i PreservCyt® można analizować z fiołek pierwotnych. Tuż przed załadowaniem do aparatu każdą próbkę należy wytrząsać na mieszadle wibracyjnym przez 10 sekund.  
*Uwaga: Nośnik pojemników z podłożem do pobierania Collection Medium Container Carrier (zawierający fiołki pierwotne) należy ładować i rozładowywać powolnymi, stabilnymi ruchami, aby nie rozpryskać próbek.*
- Opcjonalnie próbki można alikwotować do opatrzonych kodem kreskowym probówek wtórnych **cobas® Secondary Tube** o pojemności 13 ml na potrzeby przetwarzania w systemie **cobas® 5800**. Do postępowania z próbkami należy używać pipet z końcówkami z barierą aerozolową lub dodatnim wyparciem.
- Pojedynczy przebieg pracy może obejmować różne kombinacje próbek (na podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, na płynnym podłożu PreservCyt® Solution i/lub w płynie konserwującym SurePath™) i pojemników na próbki (pierwotnych lub wtórnych), a każda próbka może zostać oznaczona przy użyciu pakietów oprogramowania do analizy ASAP metodą podtypu testu wysokiego ryzyka HPV High Risk (HPV-HR) lub wysokiego ryzyka plus genotypowanie HPV High Risk Plus Genotyping (HPV-GT).
- Próbki należy przetwarzać z użyciem wyboru typu próbki w interfejsie użytkownika testu **cobas® HPV**, zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 14.

- Do próbek używanych do próbek pobranych w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid wymagane są etykiety z kodem kreskowym odporne na temperaturę.
- Zlecenia przeprowadzenia testów można opisywać za pomocą oprogramowania aparatu. Instrukcje dotyczące opisywania zawiera Asystent użytkownika i/lub Podręcznik użytkownika systemu cobas® 5800.

**Tabela 14 Wybór typu próbki do testu cobas® HPV w systemie cobas® 5800**

Próbka	Podłoże	Obsługiwany pojemnik		Przetwarzać jako typ próbki
		Fiolka pierwotna	Probówka wtórna	
Próbka z szyjki macicy	Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium	Tak	Tak	Roche Cell Collection Medium
Próbka z szyjki macicy	Płynne podłoże PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Tak	Tak	PreservCyt®
Próbka z szyjki macicy	Płyn konserwujący SurePath™ Preservative Fluid	Nie	Tak	SurePath™
Pobrana samodzielnie próbka z pochwy	Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium	Tak	Tak	Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC
Pobrana samodzielnie próbka z pochwy	Płynne podłoże PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Tak	Tak	Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC

Ryc. 1 Procedura testu cobas® HPV w systemie cobas® 5800

<b>1</b>	Zaloguj się do systemu
<b>2</b>	<p>Po poproszeniu przez system uzupełnij odczynniki i materiały zużywalne przez system:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Załaduj swoistą dla testu kasetę (kasety) na odczynniki</li> <li>● Załaduj mini statywy z kontrolami</li> <li>● Załaduj końcówki do przetwarzania</li> <li>● Załaduj końcówki do elucji</li> <li>● Załaduj płytki do przetwarzania</li> <li>● Załaduj płytki amplifikacyjne</li> <li>● Załaduj płytki na odpady płynne</li> <li>● Załaduj odczynnik MGP Reagent</li> <li>● Uzupełnij rozcieńczalnik próbki</li> <li>● Uzupełnij odczynnik lizujący</li> <li>● Uzupełnij odczynnik płuczący</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Załaduj próbki do systemu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dotyczy każdej fiolki z próbką na podłożu Roche Cell Collection Medium lub PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mieszać fiolkę pierwotną na mieszadle wibracyjnym przez 10 sekund tuż przed załadowaniem do statywu na próbki lub</li> <li>○ Przetworzyć w probówce wtórnej <b>cobas®</b> Secondary Tube w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieszać fiolkę pierwotną na mieszadle wibracyjnym przez 10 sekund.</li> <li>▪ Odmierz przynajmniej 1 ml próbki na podłożu Roche Cell Collection Medium lub PreservCyt® do probówki wtórnej <b>cobas®</b> Secondary Tube o pojemności 13 ml.</li> <li>▪ Przenieść probówkę do statywu na próbki.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● Dla każdej fiolki próbki SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odmierz 0,5 ml buforu CSPB do probówki wtórnej <b>cobas®</b> Secondary Tube o pojemności 13 ml.</li> <li>○ Mieszaj główną fiolkę próbki SurePath™ przez 10 sekund.</li> <li>○ Przenieś 0,5 ml próbki SurePath™ do przygotowanej probówki dodatkowej zawierającej 0,5 ml CSPB i zamknij szczelnie.</li> <li>○ Mieszaj każdą probówkę na mieszadle wibracyjnym przez 1 sekundę.</li> <li>○ Przenieś probówki do modułu grzejnego ustawionego na temperaturę 95°C i inkubuj przez 20 minut.</li> <li>○ Wyjmij probówki i umieść je w statywie, a następnie pozostaw je do schłodzenia przez 10 minut w temperaturze otoczenia.</li> <li>○ Wymieszaj każdą probówkę na mieszadle wibracyjnym przez 5 sekund.</li> <li>○ Odetkaj probówkę i przenieś do ramki.</li> </ul> </li> <li>● Załaduj statywy z próbkami do systemu</li> </ul> <p>Potwierdzić, że próbki zostały przyjęte do systemu System przeprowadzi automatyczne przygotowanie Zleć testy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wybierz „Roche Cell Collection Medium” w celu zlecenia próbek pobranych na podłożu Roche Cell Collection Medium</li> <li>● Wybierz „PreservCyt®” w celu zlecenia próbek pobranych na podłożu PreservCyt® Solution</li> <li>● Wybierz „SurePath™” dla zlecenia próbek w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid, które zostały poddane zdefiniowanej procedurze przedanalizacyjnej.</li> <li>● Wybierz „Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC”, aby utworzyć zlecenie dla samodzielnie pobranych próbek z pochwy.</li> </ul> <p>Wybrać nazwę testu</p>
<b>4</b>	Rozpocznij przebieg przez wybranie przycisku „Start processing” (Start przetwarzania) w interfejsie użytkownika; wszystkie kolejne przebiegi rozpoczną się automatycznie, o ile nie zostaną ręcznie odłożone
<b>5</b>	Sprawdź i wyeksportuj wyniki
<b>6</b>	<p>Wyjmij probówki próbkowe. W razie potrzeby zamknij probówki próbkowe spełniające wymogi dotyczące minimalnej objętości do użycia w przyszłości.</p> <p>Oczyść urządzenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wyjmij puste mini statywy z kontrolami</li> <li>● Wyładuj pustą swoistą dla testu kasetę (kasety) na odczynniki</li> <li>● Opróżnij szufladę na płytki amplifikacyjne</li> <li>● Usuń odpady płynne</li> </ul> <p>Usuń odpady stałe</p>

## Wykonanie testu cobas® HPV w systemach cobas® 6800/8800

Test cobas® HPV można wykonywać przy minimalnej wymaganej objętości próbki wynoszącej 1,0 ml dla próbek pobranych do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i próbek PreservCyt® oraz SurePath™, które poddano procedurze przedanalizy. Procedurę przedanalizy opisano poniżej. Obsługę urządzenia opisano szczegółowo w Podręczniku użytkownika systemów cobas® 6800/8800. Ryc. 2 przedstawia podsumowanie tej procedury.

- Konieczne jest podzielenie próbek na alikwoty do opatrzonych kodem kreskowym probówek wtórnych cobas® Secondary Tube o pojemności 13 ml w celu ich przetworzenia w systemach cobas® 6800/8800. Do postępowania z próbkami należy używać pipet z końcówkami z barierą aerozolową lub dodatnim wyparciem.
- Pojedynczy przebieg pracy może obejmować różne kombinacje próbek (Roche Cell Collection Medium, płynne podłoże PreservCyt® i/lub płyn konserwujący SurePath™), a każda próbka może zostać oznaczona zarówno przy użyciu pakietów oprogramowania do analizy ASAP metodą genotypowania HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR), jak i HPV wysokiego ryzyka plus genotypowanie (HPV-GT).
- Próbkę należy przetwarzać z użyciem wyboru typu próbki w interfejsie użytkownika testu cobas® HPV, zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 15.
- Do probówek używanych do próbek pobranych w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid wymagane są etykiety z kodem kreskowym odporne na temperaturę.
- Zlecenia przeprowadzenia testów można opisywać za pomocą oprogramowania aparatu. Instrukcje dotyczące opisywania zamieszczono w podręczniku użytkownika systemów cobas® 6800/8800.

**Tabela 15 Wybór typu próbki w interfejsie użytkownika testu cobas® HPV**

Próbka	Podłoże	Przetwarzać jako typ próbki
Próbka z szyjki macicy	Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium	RCCM
Próbka z szyjki macicy	Płynne podłoże PreservCyt® Solution (ThinPrep)	PreservCyt®
Próbka z szyjki macicy	Płyn konserwujący SurePath™ Preservative Fluid	SurePath™
Pobrana samodzielnie próbka z pochwy	Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium	Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC
Pobrana samodzielnie próbka z pochwy	Płynne podłoże PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC

**Ryc. 2      Procedura testu cobas® HPV w systemach cobas® 6800/8800**

<b>1</b>	<p>Zaloguj się do systemu Naciśnij przycisk Start, aby przygotować system. Zleć testy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybierz „RCCM” w celu zlecenia próbek pobranych na podłoże Roche Cell Collection Medium</li> <li>• Wybierz „PreservCyt” w celu zlecenia próbki pobranej do podłoża PreservCyt® Solution</li> <li>• Wybierz „SurePath” dla żądania próbek w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid, które zostały poddane zdefiniowanej procedurze przedanalizacyjnej.</li> <li>• Wybierz „Samodzielnie wykonany, dopochwowy - RCCM/PC”, aby utworzyć zlecenie dla samodzielnie pobranych próbek z pochwy.</li> </ul>
<b>2</b>	<p>Po poproszeniu przez system uzupełnij odczynniki i materiały zużywalne przez system:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Załaduj swoistą dla testu kasetę na odczynniki</li> <li>• Załaduj kasety z kontrolami</li> <li>• Załaduj końcówki pipetujące</li> <li>• Załaduj płytki do przetwarzania</li> <li>• Załaduj odczynnik MGP Reagent</li> <li>• Załaduj płytki amplifikacyjne</li> <li>• Uzupełnij rozcieńczalnik próbki</li> <li>• Uzupełnij odczynnik lizujący</li> <li>• Uzupełnij odczynnik płuczący</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Załaduj próbki do systemu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dotyczy każdej pierwotnej fiolki z próbką pobraną na podłoże Roche Cell Collection Medium lub PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wymieszaj na mieszadle wibracyjnym przez 10 sekund</li> <li>○ Odmierz przynajmniej 1 ml próbki na podłożu Roche Cell Collection Medium lub PreservCyt® do próbki wtórnej <b>cobas®</b> Secondary Tube o pojemności 13 ml.</li> <li>○ Przenieś probówkę na statyw</li> </ul> </li> <li>• Dla każdej fiolki próbki SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odmierz 0,5 ml buforu CSPB do próbki wtórnej <b>cobas®</b> Secondary Tube o pojemności 13 ml.</li> <li>○ Mieszaj główną fiolkę próbki SurePath™ przez 10 sekund.</li> <li>○ Przenieś 0,5 ml próbki SurePath™ do przygotowanej próbki dodatkowej zawierającej 0,5 ml CSPB i zamknij szczelnie.</li> <li>○ Mieszaj każdą probówkę na mieszadle wibracyjnym przez 1 sekundę.</li> <li>○ Przenieś probówkę do modułu grzejjego ustawionego na temperaturę 95°C i inkubuj przez 20 minut.</li> <li>○ Wyjmij próbki i umieść je w statywie, a następnie pozostaw je do schłodzenia przez 10 minut w temperaturze otoczenia.</li> <li>○ Wymieszaj każdą probówkę na mieszadle wibracyjnym przez 5 sekund.</li> <li>○ Odetkaj probówkę i przenieś do ramki.</li> </ul> </li> <li>• Załaduj ramkę na próbki i ramki na niedrożne końcówki do modułu dostarczania próbek.</li> <li>• Potwierdź, że próbki zostały przyjęte do modułu transferu</li> </ul>
<b>4</b>	Rozpocznij przebieg
<b>5</b>	Sprawdź i wyeksportuj wyniki
<b>6</b>	<p>Wyjmij próbki próbkowe. W razie potrzeby zamknij próbki próbkowe spełniające wymogi dotyczące minimalnej objętości do użycia w przyszłości. Oczyść urządzenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyjmij puste kasety z kontrolami</li> <li>• Opróżnij szufladę na płytki amplifikacyjne</li> <li>• Usuń odpady płynne</li> <li>• Usuń odpady stałe</li> </ul>

## Wyniki

Test **cobas**® HPV automatycznie wykrywa i rozróżnia 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR) i/lub 12 genotypów wysokiego ryzyka z indywidualnym typowaniem równocześnie HPV 16 i HPV 18 (HPV-GT).

### Kontrola jakości i ważność wyników w systemie **cobas**® 5800

- Z każdą nową serią zestawu lub co 72 godziny muszą być przetwarzane jedna kontrola ujemna **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] i jedna kontrola dodatnia HPV Positive Control [HPV (+) C]. Wykonywanie kontroli dodatnich i/lub ujemnych można zaplanować częściowo, w zależności od procedury laboratorium i/lub miejscowych przepisów.
- Wyniki kontroli przedstawia aplikacja „Controls” oprogramowania **cobas**® 5800.
- Należy sprawdzić oprogramowanie systemu **cobas**® 5800 i/lub raport pod kątem flag, aby się upewnić co do ważności odpowiednich wyników testu (patrz „Lista kodów flag” w Asystencie użytkownika i/lub Podręczniku użytkownika oprogramowania x800 Data Manager).
- Kontrole są ważne, jeśli nie ma flag dla żadnej kontroli.
- Kontrole oznaczone są „Valid” (Ważne) w kolumnie „Control result” (Wynik kontroli), jeśli wszystkie sekwencje docelowe kontroli zostały zgłoszone jako ważne. Kontrole oznaczone są jako „Invalid” (Nieważne) w kolumnie „Control result”, jeśli jedna lub obie sekwencje docelowe kontroli zostały zgłoszone jako nieważne.
- Kontrole oznaczone jako „Invalid” w kolumnie „Flags” (Flagi) oznaczone są flagą. Więcej informacji na temat powodu zgłoszenia kontroli jako nieważnej, włącznie z informacją o fladze, dostępnych będzie w widoku szczegółowym. Jeśli kontrola dodatnia jest nieważna, należy powtórzyć oznaczenie kontroli dodatniej i wszystkich powiązanych z nią próbek. Jeśli nieważna jest kontrola ujemna, należy powtórzyć oznaczenie wszystkich kontroli i powiązanych z nimi próbek.

Wyniki są weryfikowane automatycznie przez oprogramowanie **cobas**® 5800 na podstawie wyników kontroli.

**UWAGA:** system **cobas**® 5800 zostanie dostarczony ze standardowymi ustawieniami oznaczania zestawu kontroli (dodatnich i ujemnych) z każdym przebiegiem, ale można go skonfigurować do rzadszego wykonywania kontroli, aż do co 72 godzin, w zależności od procedur laboratorium i/lub miejscowych przepisów. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z inżynierem serwisu firmy Roche lub pomocą techniczną firmy Roche.

### Kontrola jakości i ważność wyników w systemach **cobas**® 6800/8800


- Jeden bufor kontroli ujemnej **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] i jedna kontrola dodatnia HPV Positive Control [HPV (+) C] przetwarzana jest z każdą partią żądanego typu wyniku (HPV-HR lub HPV-GT).
- W celu zagwarantowania ważności partii należy sprawdzić w oprogramowaniu **cobas**® 6800/8800 i/lub w raporcie obecność flag oraz przypisanych do nich wyników.
- Wszystkie flagi opisano w Podręczniku użytkownika systemów **cobas**® 6800/8800.
- Partia jest ważna, jeśli nie ma oflagowań dla którejkolwiek kontroli. Jeśli partia zostanie unieważniona, należy powtórzyć badanie całej partii.

Weryfikacja wyników przeprowadzona zostanie automatycznie przez oprogramowanie **cobas**® 6800/8800 na podstawie uzyskania wyników kontroli ujemnej i dodatniej.

## Test cobas® HPV dla oprogramowania systemu cobas® 5800 w wersji 1.0 lub nowszej


Wyniki próbek przedstawia aplikacja „Results” oprogramowania cobas® 5800. Przykłady wyświetlania wyników testu cobas® HPV w oprogramowaniu systemu cobas® 5800 prezentują Ryc. 3 i Ryc. 4.

**Ryc. 3** Przykład wyświetlania wyników testu cobas® HPV dla żądania wyników HPV-HR w oprogramowaniu systemu cobas® 5800

Sample ID	Test	Control results	Flag	Result
PC_HPVRinv_01	HPV-HR	Valid		HR HPV Invalid
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		HR HPV Negative
RCCM_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		HR HPV Positive (Ct 36.52)
SP_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		HR HPV Negative
SP_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		HR HPV Positive (Ct 35.44)
SC_RCCM_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		HR HPV Positive (Ct 34.61)
SC_PC_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		HR HPV Negative

Uwaga: rycina dotyczy wszystkich typów próbek. W razie wystąpienia nieważnych wyników używany jest symbol flagi na przeglądzie wyników. Szczegółowe opisy flag są dostępne w szczegółach wyników.

**Ryc. 4** Przykład wyświetlania wyników testu cobas® HPV dla żądania wyników HPV-GT w oprogramowaniu systemu cobas® 5800

Sample ID	Test	Control results	Flag	Result
RCCM_HPVTneg_03	HPV-GT	Valid		Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative
RCCM_HPVTpos_05	HPV-GT	Valid		Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)
SP_HPVTpos_03	HPV-GT	Valid		Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative
SP_HPVTneg_04	HPV-GT	Valid		Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative
PC_HPVTinv_01	HPV-GT	Valid		Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid
SC_RCCM_HPVTneg_02	HPV-GT	Valid		Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative
SC_PC_HPVTpos_01	HPV-GT	Valid		Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)

Uwaga: rycina dotyczy wszystkich typów próbek. W razie wystąpienia nieważnych wyników używany jest symbol flagi na przeglądzie wyników. Szczegółowe opisy flag są dostępne w szczegółach wyników.

Należy sprawdzić w oprogramowaniu systemu cobas® 5800 i/lub w raporcie poszczególne próbki pod kątem obecności flag. Wyniki należy interpretować w następujący sposób:

- Próbkę powiązaną z ważnymi kontrolami wyświetlane są w kolumnie „Control result” (Wynik kontroli) jako „Valid” (Ważny).
- Próbkę powiązaną z kontrolą zakończoną niepowodzeniem wyświetlane są w kolumnie „Control result” jako „Invalid” (Nieważny).
- Jeśli powiązane kontrole wyniku próbki są nieważne, do wyniku próbki zostanie dodana określona flaga:
- Q05D: niepowodzenie weryfikacji wyniku z powodu nieważnej kontroli dodatniej
- Q06D: niepowodzenie weryfikacji wyniku z powodu nieważnej kontroli ujemnej

- Wartości w kolumnie „Results” dla wyników docelowych poszczególnych próbek należy interpretować zgodnie z informacjami, które zawierają Tabela 16 i Tabela 17.
- Jeśli przynajmniej jedna wartość docelowa próbki jest oznaczona „Invalid” (Nieważny), oprogramowanie cobas® 5800 wyświetla flagę w kolumnie „Flags” (Flagi). Więcej informacji na temat powodu zgłoszenia wartości docelowej próbki jako nieważnej, włącznie z informacją o fladze, dostępnych jest w widoku szczegółowym.
- Dla żądania wyniku HPV-GT możliwe jest wystąpienie wyników nieważnych dla jednej lub większej liczby kombinacji docelowych i wyniki takie są zgłaszane dla poszczególnych kanałów. Należy zapoznać się z instrukcją powtórzenia testu dla właściwego typu próbki poniżej.
- Wyniki tego testu powinny być interpretowane wyłącznie w połączeniu z informacjami pochodzącymi z oceny klinicznej pacjenta i jego historii choroby.
- W przypadku nieważnych wyników próbki pobranej do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub podłoża PreservCyt®, oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważne wyniki. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę. W przypadku nieważnych wyników docelowych próbek SurePath™ oryginalna próbka powinna być badana ponownie, jeżeli pozostała wystarczająca objętość. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.

## Test cobas® HPV dla oprogramowania systemu cobas® 6800/8800 w wersji 1.4 lub nowszej

Przykłady wyświetlania wyników testu cobas® HPV dla oprogramowania systemowego cobas® 6800/8800 w wersji 1.4 lub nowszej prezentują Rys. 5 i Rys. 6.

**Rys. 5** Przykład wyświetlania wyniku testu cobas® HPV dla żądania wyników HPV-HR w oprogramowaniu systemowym cobas® 6800/8800 w wersji 1.4 lub nowszej

Test	Sample ID	Valid	Flags	Sample type	Overall result	Target 1	Target 2	Target 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	<b>Valid</b>	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid		
HPV-HR 400 ul	PC_HPVRInv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid		
HPV-HR 400 ul	PC_HPVRneg_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM_HPVRneg_02	NA		RCCM	<b>NA</b>	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM_HPVRneg_03	NA		RCCM	<b>NA</b>	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM_HPVRpos_01	NA		RCCM	<b>NA</b>	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SC_RCCM_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	<b>NA</b>	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SC_PC_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	<b>NA</b>	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SP_HPVRInv_01	NA	Y40T	Surepath™	<b>NA</b>	Invalid		
HPV-HR 400 ul	SP_HPVRneg_01	NA		Surepath™	<b>NA</b>	HR HPV Negative		

Uwaga: kolumny Target 2 i Target 3 są zarezerwowane odpowiednio dla wyników HPV16 i HPV18 w żądaniach HPV-GT.



**Rys. 6** Przykład wyświetlenia wyniku testu cobas® HPV dla żądania wyników HPV-GT w oprogramowaniu systemowym cobas® w wersji 1.4 lub nowszej

Test	Sample ID	Valid	Flags	Sample type	Overall result	Target 1	Target 2	Target 3
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTPos_02	NA		RCCM	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTPos_01	NA		RCCM	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTPos_04	NA		RCCM	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	SC_RCCM_HPVGTPos_03	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	SC_PC_HPVGTPos_05	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	SP_HPVGTPos_06	NA		Surepath™	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	SP_HPVGTPos_02	NA		Surepath™	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTPos_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTPos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTPos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT 400 ul	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	<b>Valid</b>	Valid	Valid	Valid
HPV-GT 400 ul	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid	Valid	Valid

W przypadku ważnej partii należy sprawdzić w oprogramowaniu **cobas®** 6800/8800 i/lub raportach poszczególne próbki pod kątem obecności flag. Wyniki należy interpretować w następujący sposób:

- Ważna partia może obejmować zarówno ważne, jak i nieważne wyniki próbek.
- Kolumny „Valid” (Ważny) i „Overall Result” (Wynik ogólny) nie dotyczą (NA) wyników próbek testu **cobas®** HPV i są oznaczone tekstem „NA”. Wartości podane w tych kolumnach **nie** wpływają na ważność wyników podanych w poszczególnych kolumnach wyniku materiału docelowego.
- Podane wyniki docelowe dla poszczególnych próbek są ważne, o ile nie zostały oznakowane jako „Invalid” (Nieważny) w poszczególnych kolumnach wyniku materiału docelowego.
- Dla żądania wyniku HPV-GT możliwe jest wystąpienie wyników nieważnych dla jednej lub większej liczby kombinacji docelowych i wyniki takie są zgłaszane dla poszczególnych kanałów. Należy zapoznać się z instrukcją powtórzenia testu dla właściwego typu próbki poniżej.
- W przypadku nieważnych wyników próbki pobranej do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub podłoża PreservCyt®, oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważne wyniki. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę. W przypadku nieważnych wyników docelowych próbek SurePath™ oryginalna próbka powinna być badana ponownie, jeżeli pozostała wystarczająca objętość. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.

## Interpretacja wyników

Wyniki i ich odpowiednią interpretację w celu wykrywania tylko wirusów HR HPV (Tabela 16) i innych HR HPV, HPV 16 i HPV 18 (Tabela 17) zamieszczono poniżej.

**Tabela 16 Wyniki testu cobas® HPV oraz interpretacja żądań wyników HPV-HR**

Target 1	Target 2	Target 3	Interpretacja
HR HPV Positive	<puste>	<puste>	Wynik próbki jest dodatni dla DNA któregoś z typów lub kombinacji następujących typów wirusa HPV wysokiego ryzyka: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68.
HR HPV Negative			DNA HPV typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 był niewykrywalny lub poniżej wcześniej ustawionego progu.
HR HPV Invalid/Invalid			Wynik dla typów HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 jest nieważny.

**Tabela 17 Wyniki testu cobas® HPV oraz interpretacja żądań wyników HPV-GT**

Target 1	Target 2	Target 3	Interpretacja
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative lub HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative lub HPV 18 Invalid/Invalid	Wynik próbki jest dodatni dla DNA któregoś z typów lub kombinacji następujących typów wirusa HPV wysokiego ryzyka: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68.
Other HR HPV Negative			HPV typu 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 był niewykrywalny lub poniżej wcześniej ustawionego progu.
Other HR HPV Invalid/Invalid			Wynik dla typów HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 jest nieważny.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative lub Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative lub HPV 18 Invalid/Invalid	W próbce wykryto obecność DNA HPV typu 16.
	HPV 16 Negative lub		DNA HPV typu 16 było niewykrywalne lub poniżej wcześniej ustawionego progu.
	HPV 16 Invalid/Invalid		Wynik HPV typ 16 jest nieważny.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative lub Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative lub HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	W próbce wykryto obecność DNA HPV typu 18.
		HPV 18 Negative	DNA HPV typu 18 było niewykrywalne lub poniżej wcześniej ustawionego progu.
		HPV 18 Invalid/Invalid	Wynik HPV typ 18 jest nieważny.

## Ograniczenia metody

- Test **cobas**® HPV został oceniony jedynie pod kątem stosowania z **cobas**® HPV Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent i **cobas omni** Wash Reagent do użytku z systemami **cobas**® 5800/6800/8800.
- Test **cobas**® HPV został zatwierdzony do użycia z próbkami z szyjki macicy pobranymi do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, płynnego podłoża PreservCyt® Solution i płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid. Skuteczności oznaczenia nie zweryfikowano przy stosowaniu z innymi podłożami i/lub typami próbek. Stosowanie innych podłoży do pobierania i/lub typów próbek może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich, fałszywie ujemnych lub nieważnych.
- Test **cobas**® HPV został zatwierdzony do badania próbek z pochwy pobranych przy użyciu wyrobu *FLOQSwabs*® do pobierania wymazu z pochwy oraz szczoteczki Evalyn Brush®. Następnie próbki wymazów zostały zawieszane w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub w płynnym podłożu PreservCyt® Solution. Skuteczności oznaczenia nie zweryfikowano przy stosowaniu z innymi podłożami i/lub urządzeniami do pobierania. Stosowanie innych podłoży do pobierania i/lub urządzeniami do pobierania może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich, fałszywie ujemnych lub nieważnych.
- Test **cobas**® HPV został zatwierdzony do testów próbek z szyjki macicy pobranych do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid, które poddano działaniu buforu do przygotowywania próbek **cobas**® Sample Prep Buffer w celu odwrócenia generowanych przez matrycę płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid wiązań krzyżowych. Przetwarzanie próbek SurePath™ bez przestrzegania procedury obróbki wstępnej buforem do przygotowywania próbek **cobas**® Sample Prep Buffer lub obróbki wstępnej alternatywnymi odczynnikami może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie ujemnych lub nieważnych.
- Test **cobas**® HPV wykrywa DNA typów wysokiego ryzyka 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68. Test ten nie wykrywa DNA wirusa HPV typów niskiego ryzyka (np. 6, 11, 42, 43, 44), gdyż takie testy nie mają wartości klinicznej.<sup>18</sup>
- Test **cobas**® HPV do wykrywania wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 oraz 68 nie jest zalecany do weryfikacji podejrzeń molestowania seksualnego oraz innych wskazań medycy prawnych.
- Detekcja HPV wysokiego ryzyka zależy od liczby jego kopii obecnych w próbce, na którą wpływać mogą metody pobierania próbek, czynniki związane z pacjentem, faza zakażenia i obecność substancji wpływających na detekcję.
- Częstość występowania zakażenia wirusem HPV w populacji może wpływać na skuteczność testu. Dodatnie wartości predykcyjne ulegają zmniejszeniu przy badaniu populacji z niską częstością zachorowań lub osób, u których nie występuje ryzyko zakażenia.
- Zakażenie wirusem HPV nie jest wskaźnikiem wyniku cytologicznego HSIL ani CIN wysokiego stopnia, nie wskazuje również na rozwój CIN2-3 lub raka. U większości kobiet zakażonych jednym lub większą ilością typów wirusa HPV wysokiego ryzyka nie rozwinie się CIN2-3 ani rak.
- Ujemny wynik testu wirusa HPV wysokiego ryzyka nie wyklucza możliwości wystąpienia wyniku cytologicznego HSIL lub CIN2-3 albo raka.

- Test **cobas**® HPV obejmuje amplifikację i detekcję  $\beta$ -globiny w celu zróżnicowania próbek HPV-ujemnych od tych, które nie wykazują sygnału HPV z powodu niewystarczającej masy komórkowej w próbce. Wszystkie próbki HPV-ujemne muszą mieć ważny, mieszczący się w predefiniowanym zakresie sygnał  $\beta$ -globiny, aby mogły zostać określone jako ważne ujemne.
- Uzyskanie wiarygodnych wyników zależy od prawidłowych procedur pobierania, przechowywania i dalszego postępowania z próbkami.
- Dodanie do odczynnika Master Mix testu **cobas**® HPV enzymu AmpErase umożliwia selektywną amplifikację docelowego DNA; jednak dla uniknięcia zanieczyszczenia odczynników konieczne jest stosowanie dobrej praktyki laboratoryjnej i dokładne przestrzeganie procedur wyszczególnionych w niniejszej instrukcji użytkowania.
- Tego produktu mogą używać wyłącznie osoby przeszkolone w zakresie technik PCR i używania systemu **cobas**® 5800 i/lub systemów **cobas**® 6800/8800.
- Z uwagi na różnice pomiędzy metodami zaleca się, aby przed zmianą użytkownik przeprowadził w laboratorium badania korelacji stosowanych metod w celu określenia występujących pomiędzy nimi różnic jakościowych. Ze względu na wspomniane wyżej różnice w technologiach i zwykłej zmienności testów, nie należy oczekiwać stuprocentowej zgodności między wynikami.
- Nie oceniano również wpływu innych potencjalnych zmiennych, takich jak upławy, stosowanie tamponów, irygacje itd., ani zmiennych związanych z pobieraniem wymazu.
- Mutacje w obrębie wysoko konserwatywnych regionów DNA genomowego wirusa brodawczaka ludzkiego, z którym wiążą się primery i/lub sondy używane w teście **cobas**® HPV, chociaż rzadkie, mogą spowodować niewykrycie obecności DNA wirusa.
- Obecność inhibitorów PCR może prowadzić do uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych lub nieważnych.
- Produkty zawierające karbomer(-y), w tym dopochwowe preparaty nawilżające, kremy i żele mogą zakłócać działanie testu i nie należy ich używać przed pobraniem lub w trakcie pobierania próbek z układu moczowo-płciowego. Więcej informacji na temat interferencji, patrz Tabela 33.
- Ujemne wyniki HPV nie powinny być powodem rezygnacji z kolposkopii u kobiet.
- Dodatkowo wyniki testu wskazują na obecność któregośkolwiek typu lub więcej typów wirusa, jednak ponieważ pacjentki mogą być współzakażone jego typami niskiego ryzyka, nie wyklucza to obecności typów niskiego ryzyka u pacjentek z zakażeniami mieszanymi.

Wyniki tego testu powinny być interpretowane wyłącznie w połączeniu z informacjami pochodzącymi z oceny klinicznej pacjenta i jego historii choroby.

## Skuteczność w badaniach klinicznych z wykorzystaniem próbek klinicznych

Zbadano próbki z wielośrodkowej, prospektywnej kohorty na bazie populacji uczestników w badaniu zaprojektowanym do oceny skuteczności testu cobas® HPV w identyfikacji nowotworu szyjki macicy o wysokim stopniu zaawansowania (rak szyjki macicy CIN2, CIN3 lub gruczolakoraka in situ [ACIS]). Uczestniczki badania reprezentowały ogólną populację badań przesiewowych z ocenami histologicznymi na podstawie panelu głównych badań patologicznych (CPRP).

Do badania kwalifikowały się kobiety w wieku 25–65 lat przechodzące rutynowe badania przesiewowe pod kątem raka szyjki macicy, które podpisały świadomą zgodę i spełniały kryteria włączenia/wykluczenia z badania. Pobrano dwie próbki z szyjki macicy, pierwszą do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid, drugą do podłoża PreservCyt®.

Dla wszystkich uczestniczek i dla każdego typu próbki wykonano trzy testy: Badanie cytologiczne Pap, test cobas® HPV do stosowania w systemach cobas® 6800/8800 oraz test cobas® 4800 HPV.

Kobiety z wynikiem cytologii  $\geq$  ASC-US w SurePath™ zaproszono do kolonoskopii. Dodatkowo do kolonoskopii skierowano wszystkie kobiety z dodatnim wynikiem badania na obecność DNA HR HPV (wynik dodatni w teście cobas® 4800 HPV) oraz losowo wybrany podzbiór kobiet z wynikiem NILM (wynik ujemny dla zmian śródnabłonkowych lub nowotworowych) cytologii i ujemny dla DNA HR HPV (na podstawie testu cobas® 4800 HPV). Aby uniknąć błędu systematycznego uczestniczki badania i lekarze wykonujący kolonoskopię zostali zaślepieni na wszystkie wyniki testów HPV i cytologii do czasu ukończenia kolonoskopii. Kolonoskopię przeprowadzono zgodnie ze standardowym protokołem w którym dla wszystkich widocznych zmian pobrano biopsje. Kiretaż szyjki macicy wykonano u wszystkich pacjentek, u których nie zobrazowano strefy przekształceń i pobrano pojedynczą losową biopsję z szyjki macicy, jeśli nie stwierdzono widocznych zmian. Wszystkie biopsje zostały zbadane przez CPRP obejmujący trzech ekspertów z dziedziny patologii, a wyniki rozbieżne zostały ocenione zgodnie z przyjętym wcześniej protokołem. Dla każdej próbki zmierzono skuteczność kliniczną (czułość i swoistość) testu cobas® 4800 HPV i cobas® HPV do stosowania w systemach cobas® 6800/8800 względem wyników histologicznych CPRP. Analizy wykonano dla kobiet o wyniku histologii  $\geq$  CIN2 na podstawie CPRP. Przetestowano łącznie 995 próbek PreservCyt® (Tabela 18) i 841 próbek SurePath™ (Tabela 19) pobranych w badaniu klinicznym z ukończoną oceną histologiczną. W puli znajdowało się 65 kobiet z rozpoznaniem histologicznym  $\geq$  CIN2.

**Tabela 18 Skuteczność testu cobas® HPV i cobas® 4800 HPV w zakresie wykrywania  $\geq$  CIN2 w próbkach PreservCyt®**

	cobas® HPV		Test cobas® 4800 HPV	
	Wartość szacunkowa	95% CI	Wartość szacunkowa	95% CI
<b>Czułość</b>	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)
<b>Swoistość</b>	41,7% (387/929)	(38,5%, 44,9%)	43,3% (403/930)	(40,2%, 46,5%)

CI = przedział ufności.

**Tabela 19 Skuteczność testu cobas® HPV i cobas® 4800 HPV w zakresie wykrywania  $\geq$  CIN2 w próbkach SurePath™**

	cobas® HPV		Test cobas® 4800 HPV	
	Wartość szacunkowa	95% CI	Wartość szacunkowa	95% CI
<b>Czułość</b>	93,1% (54/58)	(83,6%, 97,3%)	94,8% (55/58)	(85,9%, 98,2%)
<b>Swoistość</b>	43,4% (340/783)	(40,0%, 46,9%)	33,6% (263/783)	(30,4%, 37,0%)

CI = przedział ufności.

## Zgodność między wynikami testów cobas® HPV w SurePath™ i PreservCyt® ze złożonym testem porównawczym

Oceniono zgodność między wynikami testu cobas® HPV a wynikami złożonego testu porównawczego obejmującego wyniki DNA HPV testu Qiagen Hybrid Capture 2 (hc2; sonda genotypów wysokiego ryzyka) i test cobas® 4800 HPV. Dodatni wynik testu cobas® 4800 HPV i oznaczeń hc2 zdefiniowano jako wynik złożonego dodatni testu porównawczego, a wynik ujemny testu cobas® 4800 HPV i oznaczenia hc2 zdefiniowano jako wynik ujemny złożonego testu porównawczego; próbki o wynikach niezgodnych między obiema metodami uznano za nieustalone i nie użyto ich w obliczaniu zgodności dodatniej, ujemnej i ogólnej. Dodatnią, ujemną i procentową zgodność ogółem wyliczono dla każdego typu podłoża względem złożonego testu porównawczego. Końcowa analiza danych obejmowała wyniki testu cobas® HPV i złożonego testu porównawczego dla 2318 próbek PreservCyt® (Tabela 20) i 1651 próbek SurePath™ (Tabela 21).

**Tabela 20 Zgodność między testem cobas® HPV a złożonym testem porównawczym (hc2 w PreservCyt® i cobas® 4800 HPV w PreservCyt®) dla próbek pobranych do podłoża PreservCyt®**

Wynik testu cobas® HPV	Wynik złożonego testu porównawczego			Ogółem	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)	OPA (95% CI)
	Dodatni	Ujemny	Nieustalony*				
<b>Dodatni</b>	195	33	67	295	98,0% (195/199) (94,9%, 99,2%)	98,3% (1966/1999) (97,7%, 98,8%)	98,3% (2161/2198) (97,7%, 98,8%)
<b>Ujemny</b>	4	1966	53	2023			
<b>Ogółem</b>	199	1999	120	2318			

CI = przedział ufności; NPA = odsetek zgodności wyników ujemnych; OPA = ogólny procent zgodności; PPA = odsetek zgodności wyników dodatnich.

\* Wyniki hc2 i testu cobas® 4800 HPV niezgodne.

Stwierdzono trzy nieważne wyniki testu cobas® HPV

**Tabela 21 Zgodność między testem cobas® HPV a złożonym testem porównawczym (hc2 w PreservCyt® i cobas® 4800 HPV w SurePath™) dla próbek pobranych do podłoża SurePath™**

Wynik testu cobas® HPV	Wynik złożonego testu porównawczego			Ogółem	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)	OPA (95% CI)
	Dodatni	Ujemny	Nieustalony*				
<b>Dodatni</b>	141	13	50	204	94,0% (141/150) (89,0%, 96,8%)	99,1% (1376/1389) (98,4%, 99,5%)	98,6% (1517/1539) (97,8%, 99,1%)
<b>Ujemny</b>	9	1376	62	1447			
<b>Ogółem</b>	150	1389	112	1651			

CI = przedział ufności; NPA = odsetek zgodności wyników ujemnych; OPA = ogólny procent zgodności; PPA = odsetek zgodności wyników dodatnich.

\* Wyniki hc2 i cobas® 4800 HPV były niezgodne.

## Niekliniczna ocena wiarygodności

Wykazano, że działanie z próbkami z szyjki macicy pobranymi do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium jest porównywalne próbkami z szyjki macicy pobranymi do podłoża PreservCyt®. Badanie skuteczności z próbkami z szyjki macicy pobranymi do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid wykonano stosując poddanie działaniu buforu do przygotowywania próbek cobas® Sample Prep Buffer. Wszystkie stężenia podane w badaniach poniżej dotyczą przygotowanej próbki SurePath™.

### Kluczowe parametry wiarygodności testu

#### Granica wykrywalności (LoD)

LoD dla HPV16 i HPV18 oceniono przez użycie linii komórkowych SiHa i HeLa w tle połączonych, HPV-ujemnych próbek pacjentek pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution i płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid. Linie komórkowe zostały rozcieńczone do stężeń poniżej, powyżej oraz na przewidywanych poziomach granicy detekcji (LoD). Przetestowano przynajmniej 24 powtórzenia dla każdego poziomu linii komórkowej w płynnym podłożu PreservCyt® Solution i płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid z użyciem 3 serii odczynników i taką samą liczbą przebiegów wykonanych w systemach cobas® 6800 i cobas® 8800. Granicę detekcji (LoD) zdefiniowano jako poziom komórek HPV w próbce dających dodatni wynik testu w przynajmniej 95% przypadków przy wszystkich poziomach stężeń powyżej wykazujących wyniki dodatnie dla więcej niż 95% przypadków.

LoD dla SiHa wynosił 16 komórek/ml dla PreservCyt® i SurePath™; LoD dla HeLa wynosił 16 komórek/ml w PreservCyt® i 8 komórek/ml w SurePath™. Tabela 22 do tabeli 25 zawierają wyniki dla serii odczynników, wykazującej najbardziej konserwatywną (najwyższą) granicę detekcji (LoD) w analizie pod kątem HPV16 i HPV18 — odpowiednio — płynnego podłoża PreservCyt® Solution i płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid.

Panele rozcieńczeń, linie komórek HPV16 i HPV18 w tle zlewanych pobranych do podłoża do przechowywania pobranych próbek Roche Cell Collection Medium i podłoża płynnego PreservCyt®, ujemnych pod względem HPV próbek od pacjentów były badane równolegle. Granica wykrywalności dla testu cobas® HPV była porównywalna.

**Tabela 22 Poziomy granicy wykrywalności dla HPV16 (linia komórkowa SiHa) w roztworze PreservCyt®**

Stężenie SiHa (komórki/ml)	Liczba dodatnich/przetestowanych	% wyników dodatnich	95% przedział ufności
32	24/24	100%	85,8–100%
<b>16</b>	<b>24/24</b>	<b>100%</b>	<b>85,8–100%</b>
8	22/24	91,7%	73,0–100%

**Tabela 23 Poziomy granicy wykrywalności dla HPV16 (linia komórkowa SiHa) w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid**

Stężenie SiHa (komórki/ml)	Liczba dodatnich/przetestowanych	% wyników dodatnich	95% przedział ufności
32	24/24	100%	85,8–100%
<b>16</b>	<b>23/24</b>	<b>95,8%</b>	<b>78,9–100%</b>
8	21/24	87,5%	67,6–97,3%

**Tabela 24 Poziomy granicy wykrywalności dla HPV18 (linia komórkowa HeLa) w roztworze PreservCyt®**

Stężenie HeLa (komórki/ml)	Liczba dodatnich/przetestowanych	% wyników dodatnich	95% przedział ufności
32	24/24	100%	85,8–100%
<b>16</b>	<b>24/24</b>	<b>100%</b>	<b>85,8–100%</b>
8	22/24	91,7%	73,0–100%

**Tabela 25 Poziomy granicy wykrywalności dla HPV18 (linia komórkowa HeLa) w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid**

Stężenie HeLa (komórki/ml)	Liczba dodatnich/przetestowanych	% wyników dodatnich	95% przedział ufności
16	24/24	100%	85,8–100%
<b>8</b>	<b>24/24</b>	<b>100%</b>	<b>85,8–100%</b>
4	20/24	83,3%	62,6–95,3%

## Inkluzywność

Plazmidy dla genotypów wysokiego ryzyka 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 przetestowano na tle połączonych próbek pacjentek ujemnych dla HPV pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution i płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid. Wszystkie 12 genotypów wysokiego ryzyka było wykrywane przez oznaczenie.

## Precyzja

Precyzję wewnątrzlaboratoryjną zbadano z użyciem panelu, którego każdy element składał się albo z linii komórkowych HPV lub próbek klinicznych dodatnich dla HPV rozcieńczonych w puli matrycy ujemnych próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution i matrycy puli ujemnych próbek z szyjki macicy pobranych do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid.

Panel precyzji zaprojektowano tak, by obejmował próbki o bardzo małym, małym i średnim stężeniu HPV (silnie ujemne, < LoD, ~ LoD i > LoD) oraz próbki ujemne dla HPV dla każdego typu próbki. Test został przeprowadzony z zastosowaniem trzech serii odczynników cobas® HPV i dwóch aparatów. Wykonano taką samą liczbą przebiegów wykonanych w systemach cobas® 6800 i cobas® 8800 w ciągu 12 dni, uzyskując łączną liczbę 24 przebiegów dla każdego elementu panelu. Opis paneli precyzji oraz obserwowane odsetki trafień zawierają Tabela 26 i Tabela 27.

Wszystkie badane człony panelu wykazały oczekiwane odsetki trafień. Analiza odchylenia standardowego i procentowego współczynnika zmienności wartości Ct z ważnych testów przeprowadzonych na elementach panelu dodatniego doprowadziła do uzyskania ogólnych zakresów wartości CV (%) wynoszących od 4,32% do 6,34% w dla innych HPV wysokiego ryzyka (Tabela 28), od 1,09% do 4,61% dla HPV16 (Tabela 29) oraz od 1,21% do 3,76% dla HPV18 (Tabela 30).

Precyzję wewnątrzlaboratoryjną także badano stosując panele przygotowane przez dodanie linii komórkowych SiHa i HeLa w ilości równej i wyższej od LoD do podstawy połączonych próbek od pacjentów ujemnych dla HPV pobranych do podłoża do przechowywania pobranych próbek Roche Cell Collection Medium. Badanie paneli przygotowanych w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium wykazało precyzję porównywalną z precyzją w przypadku paneli przygotowanych w podłożu płynnym PreservCyt®.



Tabela 26 Podsumowanie precyzji wewnątrzlaboratoryjnej w podłożu PreservCyt®

Stężenie panelu	Oczekiwany odsetek trafień	Źródło docelowe	Stężenie HPV	Kanał docelowy	Liczba testowanych	Liczba wyników dodatnich	Odsetek trafności	95% CI	
								LL	UL
Ujemny	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Ujemny	0%	Nie dotyczy		HPV16	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Ujemny	0%	Nie dotyczy		HPV18	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna		HPV16	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna		HPV18	72	5	<b>7%</b>	2%	15%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	30	<b>42%</b>	30%	54%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	HPV16	71	33	<b>47%</b>	35%	59%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	HPV18	72	49	<b>68%</b>	56%	79%
< 1 × LoD	20–80%	Linia komórkowa SiHa	4,8 komórki/ml	HPV16	72	44	<b>61%</b>	49%	72%
< 1 × LoD	20–80%	Linia komórkowa HeLa	4,8 komórki/ml	HPV18	72	49	<b>68%</b>	56%	79%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linia komórkowa SiHa	16 komórki/ml	HPV16	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linia komórkowa HeLa	16 komórki/ml	HPV18	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linia komórkowa SiHa	48 komórki/ml	HPV16	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linia komórkowa HeLa	48 komórki/ml	HPV18	72	72	<b>100%</b>	95%	100%

CI = przedział ufności, LL = dolny limit, UL = górny limit.

Tabela 27 Podsumowanie precyzji wewnątrzlaboratoryjnej w płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid

Stężenie panelu	Oczekiwany odsetek trafień	Źródło docelowe	Stężenie HPV	Kanał docelowy	Liczba testowanych	Liczba wyników dodatnich	Odsetek trafności	95% CI	
								LL	UL
Ujemny	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Ujemny	0%	Nie dotyczy		HPV16	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Ujemny	0%	Nie dotyczy		HPV18	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna		HPV16	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
Silnie ujemne	≤ 5%	Próbka kliniczna		HPV18	72	0	<b>0%</b>	0%	5%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	64	<b>89%</b>	79%	95%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	HPV16	72	11	<b>15%</b>	8%	26%
< 1 × LoD	< 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	HPV18	72	36	<b>50%</b>	38%	62%
< 1 × LoD	20–80%	Linia komórkowa SiHa	4,8 komórki/ml	HPV16	72	55	<b>76%</b>	65%	86%
< 1 × LoD	20–80%	Linia komórkowa HeLa	2,4 komórki/ml	HPV18	72	47	<b>65%</b>	53%	76%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linia komórkowa SiHa	16 komórki/ml	HPV16	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linia komórkowa HeLa	8 komórki/ml	HPV18	72	70	<b>97%</b>	90%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Próbka kliniczna	Nie dotyczy	Inne HPV HR	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linia komórkowa SiHa	48 komórki/ml	HPV16	72	72	<b>100%</b>	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linia komórkowa HeLa	24 komórki/ml	HPV18	72	72	<b>100%</b>	95%	100%

CI = przedział ufności, LL = dolny limit, UL = górny limit.

**Tabela 28 Łączne wartości średnie, odchylenia standardowe i współczynniki zmienności (%) dla wartości progowej cyklu – inne HPV wysokiego ryzyka**

			Efekt losowy															
			Dzień		Aparat		Operator		Seria		Między przebiegami		W obrębie przebiegu		Rezydualne		Ogółem	
Poziom	Odsetek trafności	Średnia wartość Ct	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV
Próbki z szyjki macicy pobrane do płynnego podłoża PreservCyt® Solution																		
< LoD	41,7%	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100%	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100%	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
Próbki z szyjki macicy pobrana do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid																		
< LoD	88,9%	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100%	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100%	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

**Tabela 29 Łączne wartości średnie, odchylenia standardowe i współczynniki zmienności (%) dla wartości progowej cyklu – HPV16**

			Efekt losowy															
			Dzień		Aparat		Operator		Seria		Między przebiegami		W obrębie przebiegu		Rezydualne		Ogółem	
Poziom	Odsetek trafności	Średnia wartość Ct	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV
Próbki z szyjki macicy pobrane do płynnego podłoża PreservCyt® Solution																		
< LoD	46,5%	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1%	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100%	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100%	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
Próbki z szyjki macicy pobrana do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid																		
< LoD	15,3%	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4%	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100%	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100%	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

**Tabela 30 Łączne wartości średnie, odchylenia standardowe i współczynniki zmienności (%) dla wartości progowej cyklu – HPV18**

			Efekt losowy															
			Dzień		Aparat		Operator		Seria		Między przebiegami		W obrębie przebiegu		Rezydualne		Ogółem	
Poziom	Odsetek trafności	Średnia wartość Ct	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV	OS	%CV
Próbki z szyjki macicy pobrane do płynnego podłoża PreservCyt® Solution																		
< LoD	68,1%	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1%	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100%	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100%	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
Próbki z szyjki macicy pobrane do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid																		
< LoD	50,0%	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3%	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2%	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100%	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

## Swoistość analityczna / reaktywność krzyżowa

Panel bakterii, grzybów i wirusów, w tym takich, które można powszechnie znaleźć w drogach moczowo-płciowych kobiet, a także kilka typów wirusa brodawczaka ludzkiego, sklasyfikowanych jako niskiego lub nieokreślonego ryzyka, poddano testowi cobas® HPV w celu określenia jego specyficzności analitycznej. Mikroorganizmy, które wymienia Tabela 31 dodano w stężeniach wynoszących około  $1 \times 10^6$  jednostek\*/ml dla bakterii i około  $1 \times 10^5$  jednostek\*/ml dla wirusów do puli ujemnych dla HPV próbek z szyjki macicy w podłożu PreservCyt® Solution i płynie konserwującym SurePath™ Preservative Fluid. Testy wykonano z każdym potencjalnie zakłócającym mikroorganizmem pojedynczo oraz z każdym mikroorganizmem zmieszany z liniami komórkowymi SiHa (HPV16) i HeLa (HPV18) w stężeniach około  $3 \times \text{LoD}$ . Wyniki wykazały, że obecność żadnego z tych organizmów nie zakłóciła detekcji DNA wirusa HPV16 i HPV18 ani nie powodowała fałszywie dodatniego wyniku w próbce HPV-ujemnej.

\* Liczbę wszystkich bakterii określano jako liczbę jednostek tworzących kolonię (ang. *Colony Forming Units*, CFU) z wyjątkiem bakterii *Chlamydomphila psittaci*, w przypadku których zastosowano jednostkę ciałek elementarnych (ang. *Elementary Bodies*, EB). Liczbę wszystkich wirusów określano w jednostkach/ml, zgodnie z oznaczeniem metodą końcowych rozcieńczeń TCID<sub>50</sub>, za wyjątkiem wirusa Epsteina-Barr, którego ilość określano w kopiach/ml. Liczbę *Trichomonas vaginalis* określano w komórkach/ml.

**Tabela 31 Drobnoustroje badane pod kątem swoistości analitycznej/reaktywności krzyżowej**

Adenowirus typu 40	Wirus opryszczki typu 1	HPV82
<i>Bacteroides caccae</i>	Wirus opryszczki typu 2	HPV83
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	HPV6	HPV84
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	HPV11	HPV85
<i>Bifidobacterium breve</i>	HPV26	HPV89
<i>Bifidobacterium longum</i>	HPV30	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Candida albicans</i>	HPV34	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HPV40	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	HPV42	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium difficile</i> (serogrupa B)	HPV53	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	HPV54	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	HPV55	<i>Proteus mirabilis</i>
Wirus cytomegalii	HPV61	<i>Proteus penneri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	HPV62	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	HPV64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus avium</i>	HPV67	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	HPV69	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	HPV70	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	HPV71	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Wirus Epsteina-Barra	HPV72	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>	HPV73	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	HPV81	<i>Trichomonas vaginalis</i>

## Substancje wpływające na wynik testu

Zbadano pod kątem zakłóceń działanie endogennych i egzogennych substancji, które mogą występować w próbkach z szyjki macicy. Wszystkie badania pod kątem zakłóceń przeprowadzono z każdą substancją potencjalnie zakłócającą osobno oraz z substancją zmieszaną z liniami komórkowymi SiHa (HPV16) i HeLa (HPV18) w ilości około  $3 \times \text{LoD}$  w pulach ujemnych dla HPV próbek z szyjki macicy w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, podłożu PreservCyt® oraz płynie konserwującym SurePath™.

Badane substancje endogenne obejmowały śluz szyjkowy, jednojądrzaste komórki krwi obwodowej oraz pełną krew. Poziomy substancji endogennych tolerowanych przez oznaczenie dla typów próbek prezentuje Tabela 32. Badanie substancji egzogennych obejmowało 17 dostępnych bez recepty produktów do higieny intymnej dla kobiet i środków na receptę, które wymienia Tabela 33. Spośród zbadanych produktów do higieny intymnej dla kobiet dostępnych bez recepty produkty Metronidazole Gel, Replens™, RepHresh™ Odor Eliminating Vaginal Gel i RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit generowały wyniki fałszywie ujemne. Te produkty zawierają karbomer(-y). Wykazano, że produkty zawierające karbomer(-y) powodują uzyskiwanie fałszywie ujemnych oraz nieważnych wyników. Tabela 33 nie stanowi wyczerpującej listy produktów zawierających karbomer.

Potencjalne zakłócenia ze strony obecności lodowatego kwasu octowego również przetestowano w pulach ujemnych i dodatnich względem HPV próbek z szyjki macicy w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i podłożu PreservCyt®. Stężenia lodowatego kwasu octowego do 5% (udział objętościowy) były tolerowane przez oznaczenie.

**Tabela 32 Zestawienie stężeń substancji endogennych, które nie zakłócały skuteczności**

Substancja endogenna	Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Śluz	Obecność*	Obecność*	Obecność*
Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> , PBMC, komórki/ml)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Krew pełna (% obj-obj.)	10%	10%	10%

\* Obecność dotyczy ilości śluzu szyjkowego usuwanego zwykle z szyjki macicy przed pobraniem próbki.

**Tabela 33 Lista substancji testowanych pod kątem zakłóceń w próbkach z szyjki macicy**

Nazwa produktu	
Krem dopochwowy Clindamycin Phosphate Vaginal Cream	Czopki Norforms®
Środek przeciwgrzybiczny CVS Tioconazole 1 (Equate™ tioconazole 1)	Krem dopochwowy Premarin®
Krem przeciwświądowy Equate™ Vagicaïne Anti-Itch Cream	Nawilżający środek dopochwowy Replens™ Long-Lasting Vaginal Moisturizer*
Krem dopochwowy z estradiolem Estrace®	Żel dopochwowy RepHresh™ Odor Eliminating Vaginal Gel*
Żel K-Y® Ultra Gel	Zestaw oczyszczający dla kobiet RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit*
Żel dopochwowy Metronidazole Vaginal Gel*	Dezodorant Summer's Eve® Feminine Deodorant Spray
Środek przeciwgrzybiczny Monistat® 3 Vaginal Antifungal Combination Pack	Dopochwowa pianka antykoncepcyjna VCF®
Krem Monistat® Complete Care Itch Relief Cream	Środek przeciwgrzybiczny Yeast Gard Advanced®
Krem dopochwowy Gyne-Lotrimin® 7	Kwas octowy lodowaty**

\* Produkty Metronidazole Vaginal Gel, Replens™, RepHresh™ Odor Eliminating Vaginal Gel i RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit wykazały zakłócenia przy poziomach, które potencjalnie mogą występować w próbkach klinicznych.

\*\* Stężenia kwasu octowego lodowatego ≤ 5% (udział objętościowy) nie wykazywały zakłóceń. Test z kwasem octowym wykonano tylko w próbkach z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution.

## Kontaminacja między próbkami

Przeprowadzono badania w celu oceny potencjalnego zanieczyszczenia pomiędzy próbkami w systemach cobas® 6800/8800 z użyciem testu cobas® HPV. W tym badaniu działania stwierdzono, że częstość zanieczyszczenia krzyżowego między próbkami testu cobas® HPV wynosiła 0,139% (1/719) w przypadku naprzemiennego oznaczania wysoko dodatnich reprezentujących ponad 95% wyników dodatnich w populacji docelowej i ujemnych próbek w kilku przebiegach. Stwierdzono, że skażenie krzyżowe pomiędzy przebiegami wyniosło 0% (0/470). Testy wykonano z próbkami w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, podłożu płynnym PreservCyt® i płynie konserwującym SurePath™.

## Błąd całego systemu

Próbki przetestowane w badaniu błędu całego systemu były połączonymi materiałami klinicznymi z szyjki macicy ujemnymi dla HPV pobranymi do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, podłoża PreservCyt® i płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid. Do każdej puli próbek klinicznych dodano komórki SiHa (HPV16) i HeLa (HPV18) do stężenia wynoszącego około 3 × LoD dla każdego typu próbki. Wyniki badania wykazały, że odsetek trafień wynosił powyżej 99% w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium, podłożu płynnym PreservCyt® i płynie konserwującym SurePath™.

## Korelacja metody

Skuteczność testu **cobas® HPV** w porównaniu z testem **cobas® 4800 HPV** oceniono z użyciem próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution oraz próbek z szyjki macicy pobranych do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid. Wszystkie próbki SurePath™ poddano działaniu buforu do przygotowywania próbek **cobas® Sample Prep Buffer** zgodnie z metodą przedanalityczną zdefiniowaną dla każdego testu.

Na potrzeby analizy korelacji przebadano łącznie 6961 próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution oraz 5755 próbek z szyjki macicy pobranych do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid.

Wyniki korelacji oraz obliczone dodatnie, ujemne i zgodności procentowe ogółem wraz z 95% przedziałami ufności prezentuje Tabela 34 dla próbek PreservCyt® specimens i Tabela 35 dla próbek SurePath™. Wystąpiło 397 próbek niezgodnych dla HPV wysokiego ryzyka dla dwóch typów próbek, połączonych, z których 212 dało wynik dodatni w teście **cobas® HPV**, a 185 wynik dodatni w teście **cobas® 4800 HPV**.

**Tabela 34 Korelacja między testami cobas® HPV i cobas® 4800 HPV dla próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution**

		cobas® 4800 HPV — wynik 14 HR		Ogółem
		Dodatni	Ujemny	
cobas® HPV — wynik 14 HR	Dodatni	834	146	980
	Ujemny	57	5924	5981
Ogółem		891	6070	6961

Wynik (%)	95% przedział ufności	
Zgodność procentowa wyników dodatnich	93,6%	91,8–95,0%
Zgodność procentowa wyników ujemnych	97,6%	97,2–98,0%
Procentowa zgodność ogółem	97,1%	96,7–97,5%

Zgodność wykrywania HPV16/HPV18 między testem **cobas® HPV** a **cobas® 4800 HPV** wynosi (wartość szacunkowa i 95% przedział ufności): PPA: 99,5% (97,2–99,9%), NPA: 98,6% (98,2–98,8%) i OPA: 98,6% (98,3–98,8%)

**Tabela 35 Korelacja między testami cobas® HPV i cobas® 4800 HPV dla próbek z szyjki macicy pobranych do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid**

		cobas® 4800 HPV — wynik 14 HR		Ogółem
		Dodatni	Ujemny	
cobas® HPV — wynik 14 HR	Dodatni	701	66	767
	Ujemny	128	4860	4988
Ogółem		829	4926	5755

Wynik (%)	95% przedział ufności	
Zgodność procentowa wyników dodatnich	84,6%	81,9–86,9%
Zgodność procentowa wyników ujemnych	98,7%	98,3–98,9%
Procentowa zgodność ogółem	96,6%	96,1–97,1%

Zgodność wykrywania HPV16/HPV18 między testem **cobas® HPV** a **cobas® 4800 HPV** wynosi (wartość szacunkowa i 95% przedział ufności): PPA: 97,7% (94,3–99,1%), NPA: 99,0% (98,7–99,3%) i OPA: 99,0% (98,7–99,2%)

## Porównanie działania testu z podłożem do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i podłożem PreservCyt®

Przeprowadzono porównanie wyników testu cobas® HPV dla próbek z szyjki macicy w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i próbek z szyjki macicy w płynnym podłożu PreservCyt® Solution. Próbkę z szyjki macicy pobierano równolegle od tych samych pacjentek, a następnie w losowej kolejności umieszczano w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i w płynnym podłożu PreservCyt® Solution i testowano. Próbkę dodatnie dla dowolnego z 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR) wykrywanych przez test uznawano za dodatnie, próbki z wynikami ujemnymi dla wszystkich 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka uznawano za ujemne.

Skuteczność testu cobas® HPV z podłożem do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i płynnym podłożu PreservCyt® Solution porównano używając dwóch przykładowych testów do określenia proporcji. 95% przedziały ufności dla różnicy proporcji (podłoże Roche Cell Collection Medium — podłoże PreservCyt® Solution) dla próbek dodatnich i ujemnych dla HPV obejmowały „0”, co potwierdziło, że wyniki dla próbek pobranych do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium statystycznie nie różniły się od próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution (Tabela 36).

**Tabela 36** Dwa przykładowe testy dla proporcji próbek z szyjki macicy pobranych do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium i próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution

Zliczenia Razem % % kolumny % wiersza	14 HPV-HR dodatnie	14 HPV-HR ujemne	Ogółem
<b>Podłoże do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium (RCCM)</b>	<b>490</b> 16,57 49,80 33,04	<b>993</b> 33,58 50,33 66,96	<b>1483</b> 50,15
<b>Płynne podłoże PreservCyt® Solution (PCYT)</b>	<b>494</b> 16,71 50,20 33,51	<b>980</b> 33,14 49,67 66,49	<b>1474</b> 49,85
<b>Ogółem</b>	<b>984</b> 33,28	<b>1973</b> 66,72	<b>2957</b>

Dwa przykładowe testy do proporcji	Różnica proporcji	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
P(14 HR HPV dodatnie RCCM)-P(14 HR HPV dodatnie PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(14 HR HPV ujemne RCCM)-P(14 HR HPV ujemne PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676



## Korelacja wyników próbek pobranych samodzielnie przy użyciu wyrobu FLOQSwab® 552C.80 oraz próbek pobranych przez lekarza

Porównanie wyników próbek wymazu z pochwy pobranych samodzielnie oraz próbek z szyjki macicy pobranych przez lekarza przeprowadzono z użyciem sparowanych próbek pobranych od 744 kobiet kwalifikujących się do badań przesiewowych.

Każda kobieta najpierw pobierała swoją próbkę przy użyciu zestawu FLOQSwabs® 552C.80 (Copan, Włochy), którą po pobraniu zawieszano w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub płynnym podłożu PreservCyt® Solution. Druga próbka została pobrana przez lekarza podczas tej samej wizyty zgodnie z protokołem standardowego leczenia; próbka pobrana przez lekarza została zawieszona w tym samym rodzaju podłoża, co próbka pobrana samodzielnie.

Odsetek wyników nieważnych uzyskany dla wyników próbek pobranych samodzielnie oraz pobranych przez lekarza wynosił odpowiednio 4,7% i 0,4%. Do analizy korelacji użyto łącznie 706 ważnych sparowanych wyników. Próbki dodatnie dla dowolnego z 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR) wykrywanych przez test uznawano za dodatnie, próbki z wynikami ujemnymi dla wszystkich 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka uznawano za ujemne.

Wyniki korelacji oraz obliczone dodatkowo, ujemne i zgodności procentowe ogółem wraz z 95% przedziałami ufności prezentuje Tabela 37.

**Tabela 37 Korelacja wyników próbek wymazu z pochwy pobranych samodzielnie przy użyciu zestawu FLOQSwabs® 552C.80 oraz próbek z szyjki macicy pobranych przez lekarza**

		Próbka z szyjki macicy pobrana przez lekarza		Ogółem
		Wynik 14 HR		
		Dodatni	Ujemny	
Próbka wymazu z pochwy pobrana samodzielnie przy użyciu zestawu FLOQSwabs® 552C.80 Wynik 14 HR	Dodatni	165	43	208
	Ujemny	26	472	498
	Ogółem	191	515	706
		Wynik (%)	95% przedział ufności	
Zgodność procentowa wyników dodatnich		86,4%	80,8–90,5%	
Zgodność procentowa wyników ujemnych		91,7%	88,9–93,7%	
Procentowa zgodność ogółem		90,2%	87,8–92,2%	

## Korelacja wyników próbek pobranych samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush oraz próbek pobranych przez lekarza

Porównanie wyników próbek wymazu z pochwy pobranych samodzielnie oraz próbek z szyjki macicy pobranych przez lekarza przeprowadzono z użyciem sparowanych próbek pobranych od 784 kobiet kwalifikujących się do badań przesiewowych.

Każda kobieta najpierw pobierała swoją próbkę przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush (firmy Rovers, Holandia). Próbkę po pobraniu zawieszano w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium lub w płynnym podłożu PreservCyt® Solution. Druga próbka została pobrana przez lekarza podczas tej samej wizyty zgodnie z protokołem standardowego leczenia; próbka pobrana przez lekarza została zawieszona w tym samym rodzaju podłoża, co próbka pobrana samodzielnie.

Odsetek wyników nieważnych uzyskany dla wyników próbek pobranych samodzielnie oraz pobranych przez lekarza wynosił odpowiednio 4,7% i 0,4%. Do analizy korelacji użyto łącznie 744 ważnych sparowanych wyników. Próbkę dodatkowo dla dowolnego z 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR) wykrywanych przez test uznawano za dodatnie, próbki z wynikami ujemnymi dla wszystkich 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka uznawano za ujemne.

Wyniki korelacji oraz obliczone dodatkowo, ujemne i zgodności procentowe ogółem wraz z 95% przedziałami ufności prezentuje Tabela 38.

**Tabela 38 Korelacja wyników próbek wymazu z pochwy pobranych samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush oraz próbek z szyjki macicy pobranych przez lekarza**

		Próbka z szyjki macicy pobrana przez lekarza		Ogółem
		Wynik 14 HR		
		Dodatni	Ujemny	
Próbka wymazu z pochwy pobrana samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn® Brush Wynik 14 HR	Dodatni	204	50	254
	Ujemny	24	466	490
Ogółem		228	516	744
		Wynik (%)		95% przedział ufności
Zgodność procentowa wyników dodatnich		89,5%		84,8–92,9%
Zgodność procentowa wyników ujemnych		90,3%		87,4–92,6%
Procentowa zgodność ogółem		90,1%		87,7–92,0%

## Równoważność/porównanie systemu

Równoważność systemów cobas® 5800, cobas® 6800 i cobas® 8800 wykazano przez badanie skuteczności.

Wyniki przedstawione w instrukcji użytkownika potwierdzają równoważne działanie wszystkich systemów.

## Dodatkowe informacje

### Najważniejsze cechy oznaczenia

**Rodzaje próbek**

- Próbka z szyjki macicy pobrana do podłoża do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium
- Próbki z szyjki macicy pobrane na płynne podłoże PreservCyt® Solution
- Próbki z szyjki macicy pobrane do płynu konserwującego SurePath™ Preservative Fluid
- Pobrana samodzielnie próbka z pochwy w podłożu do przechowywania pobranych komórek Roche Cell Collection Medium
- Pobrana samodzielnie próbka z pochwy w płynnym podłożu PreservCyt® Solution

**Przetwarzana ilość próbki**

- $\geq 1000 \mu\text{l}$  wymagane w probówce na próbkę dla próbek w podłożu Roche Cell Collection Medium, urządzenie przetwarza  $400 \mu\text{l}$
- $\geq 1000 \mu\text{l}$  wymagane w probówce na próbkę dla próbek PreservCyt®, urządzenie przetwarza  $400 \mu\text{l}$
- $1000 \mu\text{l}$  wymagane w probówce na próbkę dla próbek SurePath™, poddanych działaniu buforu cobas® Sample Prep Buffer, urządzenie przetwarza  $400 \mu\text{l}$
- W systemie cobas® 5800  $\geq 3000 \mu\text{l}$  wymagane dla próbek na podłożu Roche Cell Collection Medium w fiolkach pierwotnych, urządzenie przetwarza  $400 \mu\text{l}$
- W systemie cobas® 5800  $\geq 3000 \mu\text{l}$  wymagane dla próbek na podłożu PreservCyt® w fiolkach pierwotnych, urządzenie przetwarza  $400 \mu\text{l}$





















































**Czas trwania testu**

- $< 3,5$  godzin do pierwszego wyniku

## Oznaczenia

Na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR stosuje się następujące oznaczenia.

Tabela 39 Oznaczenia stosowane na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR

 <b>Age/DOB</b> Wiek lub data urodzenia	 Wyrób nieprzeznaczony do testów przy pacjencie	 <b>QS IU/PCR</b> IU QS na reakcję PCR, użyć jednostek międzynarodowych (IU) QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.
 Oprogramowanie pomocnicze	 Wyrób nieprzeznaczony do samodzielnego testowania	 <b>SN</b> Numer seryjny
 <b>Assigned Range [copies/mL]</b> Przypisany zakres (kopie/ml)	 Dystrybutor (Uwaga: pod symbolem może być wskazany właściwy kraj/region.)	 <b>Site</b> Ośrodek
 <b>Assigned Range [IU/mL]</b> Przypisany zakres (IU/ml)	 Nie używać повторно	 <b>Procedure Standard</b> Procedura standardowa
 <b>EC REP</b> Autoryzowany Przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej	 Kobieta	 <b>STERILE EO</b> Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu
 <b>BARCODE</b> Arkusz kodów kreskowych	 Wyłącznie do oceny działania w badaniach IVD	 Przechowywać z dala od światła
 <b>LOT</b> Kod partii	 <b>GTIN</b> Numer globalny jednostki handlowej	 Przechowywać z dala od światła
 Zagrożenie biologiczne	 Importer	 <b>TDF</b> Plik definicji testów
 <b>REF</b> Numer katalogowy	 <b>IVD</b> Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>	 Tą stroną do góry
 Oznaczenie zgodności CE – wyrób ten jest zgodny z obowiązującymi wymogami dotyczącymi oznaczenia CE dla wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i>	 <b>LLR</b> Dolna granica przypisanego zakresu	 <b>Procedure UltraSensitive</b> Procedura ultraczuła
 <b>Collect Date</b> Data pobrania	 Mężczyzna	 <b>UDI</b> Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu
 Sprawdź w instrukcji użytkownika	 Wytwórca	 <b>ULR</b> Górna granica przypisanego zakresu
 Zawartość wystarczająca na <n> testów	 <b>CONTROL -</b> Kontrola ujemna	 <b>Urine Fill Line</b> Linia napełniania moczem
 <b>CONTENT</b> Zawartość zestawu	 Wyrób niejadalny	 <b>Rx Only</b> Tylko Stany Zjednoczone: prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zamówienie takiego lekarza.
 <b>CONTROL</b> Próba kontrolna	 Nazwisko pacjenta	 Termin przydatności
 Data produkcji	 Numer pacjenta	
 Wyrób do testów przy pacjencie	 Rozerwać tutaj	
 Wyrób do samodzielnego testowania	 <b>CONTROL +</b> Kontrola dodatnia	
	 <b>QS copies / PCR</b> Kopie QS na reakcję PCR, użyć kopii QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.	

## Pomoc techniczna

W celu uzyskania wsparcia (pomocy) technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Wytwórca i importer

**Tabela 40 Wytwórca i importer**



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Made in USA



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Znaki towarowe i patenty

Patrz <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

## Prawo autorskie

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Piśmiennictwo

1. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Rev.* 2003;16(1):1-17.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
4. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005;32 Suppl 1:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1999;91(6):506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):328-337.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus [Draft Guidance]. 2015.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(10):687-697, W214-685.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-172.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330-337.

17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-322.
18. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355.
19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-672.
20. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-7.
21. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
22. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:677-700.
23. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 1991;30(31):7661-6.
24. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
25. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
27. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48<sup>th</sup> Edition. 2007.

## Wersja dokumentu

Informacje dotyczące wersji dokumentu	
Doc Rev. 1.0 06/2022	Pierwsza publikacja.
Doc Rev. 2.0 11/2022	<p>Dodano w części <b>Dodatkowe wymagane wyposażenie i materiały</b> informację o wyrobie do pobierania.</p> <p>Zaktualizowano część <b>Użytkowanie odczynników</b> o dodatkowe sformułowania dotyczące usuwania odczynników zawierających azydek sodu.</p> <p>Zaktualizowano część <b>Pobieranie, transport i przechowywanie próbek</b>, dodając informację o próbkach pobranych samodzielnie.</p> <p>Zaktualizowano część <b>Instrukcja użytkowania</b> o instrukcje dotyczące przygotowywania zawiesiny w przypadku próbek pobranych samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn Brush.</p> <p>Zaktualizowano część <b>Ograniczenia metody</b> o dodatkowy tekst dotyczący produktów zawierających karbomer(y) oraz o zatwierdzone rodzaje próbek przeznaczonych do przeprowadzania testu.</p> <p>Zaktualizowano część <b>Nieklinczna ocena wiarygodności</b> o dodatkowy tekst dotyczący produktów zawierających karbomer(y) oraz o dane dotyczące wiarygodności testu w przypadku próbek pobranych samodzielnie przy użyciu szczoteczki Evalyn Brush.</p> <p>Zaktualizowano sekcję <b>Znaki towarowe i patenty</b> oraz link.</p> <p>W całym tekście poprawiono formatowanie, jeśli było to potrzebne.</p> <p>W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.</p>

Podsumowanie sprawozdania na temat bezpieczeństwa i parametrów działania można znaleźć pod następującym linkiem:  
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>