

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit	c4800 HPV AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235910190 P/N: 05235901190
cobas® 4800 HPV Controls Kit	c4800 HPV CTLS	10 Sets	P/N: 05235855190
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190

BEMÆRKNING: Købet af dette produkt giver køberen tilladelse til at anvende det til amplifikation og detektion af nukleinsyresekvenser ved hjælp af PCR (Polymerase Chain Reaction) og relaterede metoder til human *in vitro*-diagnostik. Der gives ingen generelle patent- eller andre licensrettigheder i forbindelse med købet, bortset fra brugsretten.

TILSIGTET BRUG

cobas® 4800 Human Papillomavirus (HPV) Test er en kvalitativ *in vitro*-test til detektion af human papillomavirus i patientprøver. Testen anvender amplifikation af target-DNA ved hjælp af PCR (Polymerase Chain Reaction) og nukleinsyrehybridisering til detektion af 14 højrisiko-(HR)-HPV-typer i en enkelt analyse. Testen identificerer specifikt typerne HPV16 og HPV18, mens den samtidig påviser resten af højrisikotyperne (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) ved klinisk relevante infektionsniveauer. Prøverne er begrænset til cervikale celler, som er taget med Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc), PreservCyt® Solution (Hologic Corp.) og SurePath™ Preservative Fluid (BD Diagnostics-TriPath).

Indikationer for brug af cobas® 4800 HPV-testen er følgende:

- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges ved screening af patienter med ASC-US (atypiske pladeepitelceller af uafklaret betydning) cervikal cytologi-resultater for at bestemme behovet for henvisning til kolposkopi.
- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges ved screening af patienter med ASC-US cervikal cytologi-resultater til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af højrisiko-HPV-genotyperne 16 og 18.
- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges sammen med cervikal cytologi til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af højrisiko-HPV-typer.
- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges sammen med cervikal cytologi til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotyperne 16 og 18.
- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges som en førstelinjetest til primær screening for at identificere kvinder med forhøjet risiko for udvikling af cervikal cancer eller tilstedeværelse af alvorlig sygdom.
- cobas® 4800 HPV-testen kan bruges som en førstelinjetest til primær screening for at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotyperne 16 og 18.

cobas® 4800 HPV-testen kan også bruges med vaginale prøver, der er indsamlet af patienten selv med vejledning fra klinisk personale samt er indsamlet i Roche Cell Collection Medium eller PreservCyt® Solution.

Resultaterne fra cobas® HPV-testen kan, sammen med lægens vurdering af cytologihistorikken, andre risikofaktorer og professionelle retningslinjer, bruges i forbindelse med patienthåndtering. Resultaterne af cobas® HPV-testen bør ikke afholde fra at sende kvinder videre til kolposkopi.

OVERSIGT OVER OG FORKLARING AF TESTEN

Vedvarende infektion med human papillomavirus (HPV) er den årsag til cervikal cancer og forstadiet cervikal intraepitelial neoplas (CIN)¹⁻³. Tilstedeværelsen af HPV er forekommet i mere end 99 % af de cervikale cancertilfælde på verdensplan³. HPV er et lille, ikke-kapkebærende, dobbeltstrengt DNA-virus med et genom på ca. 8000 nukleotider. Der findes mere end 118 forskellige HPV-typer^{4,5} og ca. 40 forskellige HPV'er, der kan inficere de humane anogenitale slimhinder^{6,7}. Det er imidlertid kun 13-18 af disse typer, der anses for at være forbundet med høj risiko for udvikling af cervikal cancer og dens forstadielæsioner^{3,8-13}. I en analyse af data fra det internationale institut for kræftforskning (IARC's) multi-centerkontrolundersøgelse var den pooled odds-forhold (OR) for cervikal cancer i pladeepitelceller med HPV-infektion 158,2, når analysen var begrænset til undersøgelser, der anvendte velvaliderede HPV-detektionsteknikker¹². I denne undersøgelse lå odds-forholdet for cervikal cancer mellem 109 og 276 i undersøgelser fra forskellige dele af verden¹².

Selvom vedvarende infektion med højrisiko-(HR)-HPV er en nødvendig årsag til cervikal cancer og forstadierne til den, er det kun en meget lille procentdel af infektionerne, der udvikler sig til disse sygdomsstadier. Seksuelt overførte infektioner med HPV er meget udbredt, og det skønnes, at op til 75 % af alle kvinder udsættes for HPV på et eller andet tidspunkt¹⁴. > 90 % af de smittede kvinder vil imidlertid opbygge en effektiv immunreaktion og klare infektionen inden for 6-24 måneder uden langvarige konsekvenser for helbredet¹⁵⁻²⁰. En infektion med en hvilken som helst HPV-type kan forårsage cervikal intraepitelial neoplas (CIN), men dette fjernes normalt også, så snart HPV-infektionen er overkommet²¹.

I udviklede lande med screeningsprogrammer for cervikal cancer har Pap-smear været anvendt siden midten af 1950'erne som det primære middel til påvisning af tidlige forstadier til cervikal cancer. Selvom det har reduceret dødeligheden for cervikal cancer væsentligt i disse lande, kræver Pap-smear en fortolkning af højtuddannede cytopatologer og er en forholdsvis upræcis test med en høj forekomst af falsk-negative resultater. Cytologiske abnormiteter, der observeres i Pap-smear, skyldes primært infektion med HPV. Imidlertid kan forskellige betændelsesformer eller prøvevariationer resultere i falsk-positive Pap-resultater. Undersøgelse af en abnorm Pap-smear omfatter gentagne test, kolposkopi og biopsi. En histologisk bekræftet svær læsion skal fjernes ved operation for at undgå udviklingen af invasiv cervikal cancer.

Papillomavirus er meget svært at dyrke *in vitro*, og ikke alle patienter, der er smittet med HPV, har en påviselig antistof-reaktion. Nukleinsyretest (DNA) ved hjælp af PCR-metoden er en ikke-invasiv metode til påvisning af en cervikal HPV-infektion. Implementeringen af HPV DNA-test har øget effektiviteten af screeningsprogrammer for cervikal cancer ved at påvise højrisikolæsioner tidligere hos kvinder på 30 år og derover med NILM-cytologi og ved at reducere behovet for unødvendig kolposkopi og behandling af patienter på 21 og derover med ASC-US-cytologi. Det er desuden veldokumenteret, at HPV-testen har en bedre sensitivitet end Pap-smear ved påvisning af alvorlig sygdom i en screeningpopulation^{22,23}. Det er påvist, at HPV DNA-testen har en bedre sensitivitet, og den er derfor foreslået og indført i nogle screeningprogrammer.

PRINCIPPER FOR PROCEDUREN

cobas[®] 4800 HPV-testen er baseret på to hovedprocesser: (1) automatisk prøveforberedelse for samtidig at ekstrahere HPV og celle-DNA. (2) PCR-amplifikation²⁴ af target-DNA-sekvenser ved hjælp af både HPV- og β -globin-specifikke komplementære primerpar og real-time påvisning af spaltede fluorescensmærkede HPV- og β -globin-specifikke oligonukleotide detektionsprober. Den samtidige ekstrahering, amplifikation og detektion af β -globin i **cobas**[®] 4800 HPV-testen overvåger hele testprocessen.

Master Mix-reagenset til **cobas**[®] 4800 HPV-testen indeholder primerpar og prober, som er specifikke for de 14 højrisiko-HPV-typer og β -globin-DNA. Detektion af amplificeret DNA (amplikon) udføres under termiske cyklusser ved hjælp af oligonukleotide prober, som er mærket med fire forskellige fluorescensfarver. Det amplificerede signal fra tolv højrisiko-HPV-typer (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) detekteres ved hjælp af den samme fluorescensfarve, mens signalerne fra HPV16, HPV18 og β -globin detekteres med hver sin fluorescensfarve.

Forberedelse af prøver

Prøveforberedelse til **cobas**[®] 4800 HPV-testen automatiseres ved hjælp af **cobas x** 480-instrumentet. Cervikale prøver, som er taget med Roche Cell Collection Medium, PreservCyt[®] Solution eller SurePath[™] Preservative Fluid, fordøjes under denatureringsforhold ved forhøjede temperaturer og lyseres derefter ved tilstedeværelse af kaotropisk reagens. De frigivne HPV-nukleinsyrer samt det tilsatte β -globin-DNA, som fungerer som kontrol af processen, oprenses via absorption til magnetiske glaspartikler, vaskes og separeres til slut fra disse partikler, hvilket forbereder dem til PCR-amplifikation og -detektion.

PCR-amplifikation

Valg af mål

cobas[®] 4800 HPV-testen anvender primere til at definere en sekvens af ca. 200 nukleotider i den polymorfe L1-region i HPV-genomet. En pool af HPV-primere, som er til stede i Master Mix, er udviklet til at amplificere HPV-DNA fra 14 højrisikotyper (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68)^{3,8-13,25}. Fluorescerende oligonukleotide prober binder sig til polymorfiske regioner i den sekvens, som er defineret af disse primere.

Et ekstra primerpar og en probe er rettet mod det humane β -globingen (330 bp amplikon) for at kontrollere processen.

Amplifikation af target

EagleZ05 DNA-polymerase²⁶, en kemisk ændret version af *Thermus species* Z05 DNA-polymerase²⁷, anvendes til at "kickstarte" amplifikationen af HPV-targets og β -globinkontrollen. Først tempereres PCR-reaktionsblandingen for at aktivere EagleZ05 DNA-polymerase og denaturere den virale og genomiske DNA og blotlægge primerens targetsekvenser. Når blandingen afkøler, bindes upstream- og downstream-primere til DNA-målesekvenserne. EagleZ05 DNA-polymerasen forlænger primere under tilstedeværelsen af en divalent metalion og overskydende dNTP'er, og den anden DNA-streng syntetiseres. Dette afslutter den første PCR-cyklus, der giver en dobbeltstrenget DNA-kopi af targetområdet af HPV-genomet og β -globingenet. DNA-polymerasen forlænger de bundne primere langs targetskabelonerne for at producere et dobbeltstrenget HPV-target-DNA-molekyle med 200 basepar eller et β -globin-DNA-molekyle med 330 basepar, kaldet et amplikon. Denne proces gentages et antal gange, hvor mængden af amplikon-DNA fordobles for hver cyklus. Amplifikationen af HPV-genomet og/eller β -globingenet foregår kun i området mellem de relevante primerpar. Hele genome amplificeres ikke.

Automatiseret real-time detektion

cobas[®] 4800 HPV-testen anvender real-time^{29,30} PCR-teknologi. Hver enkelt oligonukleotide probe i reaktionen mærkes med en fluorescensfarve, som fungerer som rapportfarvestof, og med et quencher-farvestof, som dæmper fluorescensfrigivelsen fra farvestoffet i en intakt probe. Som amplifikationen skrider frem, binder prober, som er komplementære til amplikonet, sig til specifikke enkeltstrengede DNA-sekvenser og spaltes af 5'-3'-nuklease-aktiviteten EagleZ05 DNA-polymerasen. Når rapportfarvestoffet er separeret fra quencher-farvestoffet af denne nukleaseaktivitet, frigiver det fluorescens med en karakteristisk bølglængde, når det exciteres af det korrekte lysspektrum. Denne karakteristiske bølglængde for hvert farvestof gør det muligt at måle HPV16-amplikon, HPV18-amplikon andre HR-amplikoner (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) samt β -globinkontrollen uafhængigt af hinanden, fordi de prober, der er specifikke for disse sekvenser, er mærket med forskellige farvestoffer.

Selektiv amplifikation

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyren fra den kliniske prøve opnås i **cobas**[®] 4800 HPV-testen med AmpErase (uracil-N-glycosylase)-enzym og deoxyuridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet genkender og katalyserer nedbrydningen af DNA-strengene, der indeholder deoxyuridin²⁸, men ikke DNA, som indeholder deoxythymidin. Deoxyuridin findes ikke i naturligt forekommende DNA, men findes altid i amplikon som følge af brugen af deoxyuridintrifosfat i stedet for thymidintrifosfat som en af dNTP'erne i Master Mix-reagenset. Derfor er det kun amplikonet, der indeholder deoxyuridin. Deoxyuridin gør kontaminerende amplikon modtageligt for nedbrydning med AmpErase-enzym før amplifikationen af target-DNA'et. AmpErase-enzym, der findes i Master Mix-reagenset, katalyserer spaltningen af deoxyuridin-holdigt DNA ved deoxyuridin-residues ved at åbne deoxyribosekæden ved positionen C1. Ved opvarmning i den første termiske cyklus brækker amplikonets DNA-kæde ved positionen for deoxyuridin, og dermed kan DNA'et ikke amplificeres. AmpErase-enzym er inaktivt ved temperaturer over 55 °C, dvs. i de termiske cyklusser, og derfor ødelægges target-amplikonet ikke. Det er påvist, at AmpErase i **cobas**[®] 4800 HPV-testen deaktiverer mindst 10³ kopier af deoxyuridin-holdigt HPV-amplikon pr. PCR-reaktion.

REAGENSER

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 240 test (P/N: 05235782190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800-system)	Magnetiske glaspartikler 93 % isopropanol ^b	10 × 4,5 ml	 FARE H225: Meget brandfarlig væske og damp. H319: Forårsager alvorlig øjenirritation. H336: Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. P210: Holdes væk fra varme, varme overflader, gnister, åben ild og andre antændelseskilder. Rygning forbudt. P233: Hold beholderen tæt lukket. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P280: Bær beskyttelseshandsker/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl/brus huden med vand. P370 + P378: Ved brand: Anvend tørt sand, tørt kemisk eller alkoholbestandigt skum til brandslukning. 67-63-0 propan-2-ol
EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	Ikke relevant

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne

^b Biologisk farlig substans

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 960 test (P/N: 05235804190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800-system)	Magnetiske glaspartikler 93 % isopropanol ^b	10 × 13,5 ml	 FARE H225: Meget brandfarlig væske og damp. H319: Forårsager alvorlig øjenirritation. H336: Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. P210: Holdes væk fra varme, varme overflader, gnister, åben ild og andre antændelseskilder. Rygning forbudt. P233: Hold beholderen tæt lukket. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P370 + P378: Ved brand: Anvend tørt sand, tørt kemisk eller alkoholbestandigt skum til brandslukning. 67-63-0 propan-2-ol
EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	Ikke relevant

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne

^b Biologisk farlig substans

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 240 test (P/N: 05235863190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel
WB (Vaskebuffer til cobas® 4800-systemet)	Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-methylisothiazolon-HCl	10 × 55 ml	Ikke relevant

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 960 test (P/N: 05235871190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel
WB (Vaskebuffer til cobas® 4800-systemet)	Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-methylisothiazolon-HCl	10 × 200 ml	Ikke relevant

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 test (P/N: 05235812190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
PK (cobas® 4800 Proteinase K)	Tris-buffer < 0,05 % EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat Glycerol < 2 % proteinase K ^b	10 × 0,9 ml	 FARE H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H334: Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P280: Brug beskyttelseshandsker. P284: Anvend åndedrætsværn. P304 + P340: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. P342 + P311: Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION/læge. 39450-01-6 proteinase, tritirachium album-serin
SDS (SDS-reagens til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 0,2 % SDS 0,09 % natriumazid	10 × 3 ml	Ikke relevant
LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 37 % (w/w) guanidin-HCl ^b < 5 % polidocanol ^b	10 × 10 ml	 FARE H302: Farlig ved indtagelse. H315: Forårsager hudirritation. H318: Forårsager alvorlig øjenskade. P264: Vask huden grundigt efter brug. P270: Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen af dette produkt. P280: Bær beskyttelseshandsker/øjenskytelse/ ansigtsbeskyttelse. P301 + P312 + P330: VED INDTAGELSE: I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION/læge. Skyl munden. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P501: Indholdet/beholderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 50-01-1 guanidinhidroklorid 9002-92-0 polidocanol

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne

^b Biologisk farlig substans

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 960 test (P/N: 05235839190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
PK (cobas® 4800 Proteinase K)	Tris-buffer < 0,05 % EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat Glycerol < 2 % proteinase K ^b	20 × 1,2 ml	 FARE H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H334: Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P280: Brug beskyttelseshandsker. P284: Anvend åndedrætsværn. P304 + P340: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. P342 + P311: Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION/læge. 39450-01-6 proteinase, tritirachium album-serin
SDS (SDS-reagens til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 0,2 % SDS 0,09 % natriumazid	10 × 9 ml	Ikke relevant
LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer 37 % (w/w) guanidin-HCl ^b < 5 % polidocanol ^b	10 × 36 ml	 FARE H302: Farlig ved indtagelse. H315: Forårsager hudirritation. H318: Forårsager alvorlig øjenskade. P264: Vask huden grundigt efter brug. P270: Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen af dette produkt. P280: Bær beskyttelseshandsker/øjenskytelse/ ansigtsbeskyttelse. P301 + P312 + P330: VED INDTAGELSE: I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION/læge. Skyl munden. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P501: Indholdet/beholderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 50-01-1 guanidinhydroklorid 9002-92-0 polidocanol

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne

^b Biologisk farlig substans

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 240 test (P/N: 05235901190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)	Tricinbuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glycerol < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % upstream- og downstream-HPV-primere < 0,01 % upstream- og downstream-β-globin-primere < 0,01 % fluorescerende HPV-prober < 0,01 % fluorescerende β-globin-prober < 0,10 % EagleZ05 DNA-polymerase (mikrobiel) < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt) 0,09 % natriumazid	10 × 0,5 ml	Ikke relevant
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)	Magnesiumacetat Manganacetat < 0,02 % iseddikesyre 0,09 % natriumazid	10 × 1,0 ml	Ikke relevant

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 960 test (P/N: 05235910190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)	Tricinbuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glycerol < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % upstream- og downstream-HPV-primere < 0,01 % upstream- og downstream-β-globin-primere < 0,01 % fluorescerende HPV-prober < 0,01 % fluorescerende β-globin-prober < 0,10 % EagleZ05 DNA-polymerase (mikrobiel) < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt) 0,09 % natriumazid	20 × 1,0 ml	Ikke relevant
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)	Magnesiumacetat Manganacetat < 0,02 % iseddikesyre 0,09 % natriumazid	10 × 1,0 ml	Ikke relevant

cobas® 4800 HPV Controls Kit (c4800 HPV CTLs) 10 sæt (P/N: 05235855190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel
HPV (+) C (cobas® 4800 HPV-positiv kontrol)	Tris-buffer EDTA 0,05 % natriumazid < 0,00001 % Poly rA RNA (syntetisk) < 0,00001 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobielt) indeholdende HPV 16-, 18- og 39-sekvenser < 0,00001 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobiel) indeholdende humane β-globin-sekvenser	10 × 0,5 ml	Ikke relevant
(-)C (Negativ kontrol til cobas® 4800-systemet)	Tris-buffer EDTA 0,05 % natriumazid < 0,00001 % Poly rA RNA (syntetisk)	10 × 0,5 ml	Ikke relevant

Bemærk! Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

- A. **TIL IN VITRO-DIAGNOSTIK.**
- B. Selvindsamlede vaginale prøver skal opløses i Roche Cell Collection Medium eller PreservCyt® Solution, efter at prøven er indsamlet.
- C. Der kan forekomme falsk-negative eller invalide resultater for selvindsamlede prøver, hvis prøverne ikke opløses i et medie efter prøvetagning.
- D. Brug ikke mundpipette.
- E. Der må ikke spises, drikkes eller ryges i laboratoriets arbejdsområder. Anvend engangsbeskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og beskyttelsesbriller ved håndtering af prøver og reagenser. Vask hænderne grundigt efter at have håndteret prøver og testreagenser.
- F. Undgå mikrobiel og DNA-kontaminering af reagenser.
- G. Reagenser og affald skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.
- H. Brug ikke reagenserne efter udløbsdatoen.
- I. Reagenserne må ikke sammenlægges.
- J. Der kan rekvireres leverandørbrugsanvisninger (MSDS) hos Roche.
- K. Der skal bæres handsker, og de skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas**® 4800-reagenser for at forhindre kontaminering.
- L. Prøver skal håndteres som smittefarligt materiale i overensstemmelse med forskrifterne for sikkerhed i laboratoriet, f.eks. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*³¹ og CLSI-dokument M29-A3³².
- M. **LYS** indeholder guanidinhydroklorid. **Undgå direkte kontakt mellem guanidinhydroklorid og natriumhypoklorit (blegemiddel) eller andre stærkt reaktive reagenser som syrer eller baser. Disse blandinger kan frigive en giftig gas.** Rengør med egnet laboratorierengøringsmiddel og vand, hvis der spildes væske, som indeholder guanidinhydroklorid. Hvis der spildes potentielt smittefarlige stoffer, skal det berørte område **FØRST** rengøres med laboratorierengøringsmiddel og derefter med 0,5 % natriumhypoklorit.
- N. **MGP** indeholder isopropanol og er meget brandfarlig. Skal beskyttes mod åben ild og omgivelser, hvor der kan dannes gnister.
- O. **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C og HPV (+) C** indeholder natriumazid. Natriumazid kan reagere med bly- og kobberinstallationer og danne højeksplosive metalazider. Hvis natriumazidholdige opløsninger hældes ud i laboratorievasken, skal afløbet skylles med store mængder koldt vand for at undgå ophobning af azider.
- P. Anvend beskyttelsesbriller, særligt arbejdstøj og engangsbeskyttelseshandsker ved håndtering af alle reagenser. Undgå kontakt med huden, øjnene og slimhinderne. Ved kontakt skylles straks med store mængder vand. Der kan opstå ætsninger, hvis området ikke behandles. Hvis der spildes, skal der fortyndes med vand, før det tørres op.
- Q. Alle engangselementer må kun bruges én gang. De må ikke genbruges.
- R. Anvend ikke en opløsning af natriumhypoklorit (blegemiddel) til rengøring af **cobas x** 480-instrumentet eller **cobas z** 480-analyseinstrumentet. Rengør **cobas x** 480-instrumentet eller **cobas z** 480-analyseinstrumentet i henhold til de procedurer, der er beskrevet i Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet.
- S. I Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet findes der yderligere advarsler, forholdsregler og procedurer til reduktion af risikoen for kontaminering af **cobas x** 480-instrumentet eller **cobas z** 480-analyseinstrumentet.
- T. Brug ikke reagenser eller beholdere, der er synligt beskadigede eller viser tegn på utætheder.
- U. Informer den lokale kompetente myndighed om eventuelle alvorlige hændelser, der kan opstå ved brug af denne analyse.

KRAV TIL OPBEVARING OG HÅNDTERING

- A. **Reagenser må ikke nedfryses.**
- B. Opbevar **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C og (-) C** ved 2-8 °C. Disse reagenser kan holde sig indtil den angivne udløbsdato.
- C. Opbevar **WB** ved 15-25 °C. Denne reagens kan holde sig indtil den angivne udløbsdato.

MEDFØLGENDE MATERIALER

- | | | |
|---|------------------------|-----------------|
| A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit
Prøveforberedelseskit til cobas ® 4800-systemet
(P/N: 05235782190)
MGP
(Magnetiske glaspartikler til cobas ® 4800-system)
EB
(Elueringsbuffer til cobas ® 4800-systemet) | c4800 SMPL PREP | 240 test |
| B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit
Prøveforberedelseskit til cobas ® 4800-systemet
(P/N: 05235804190)
MGP
(Magnetiske glaspartikler til cobas ® 4800-system)
EB
(Elueringsbuffer til cobas ® 4800-systemet) | c4800 SMPL PREP | 960 test |
| C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit
Vaskebufferkit til cobas ® 4800-systemet
(P/N: 05235863190)
WB
(Vaskebufferkit til cobas ® 4800-systemet) | c4800 WB | 240 test |

D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235871190)	c4800 WB	960 test
WB (Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet)		
E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit HPV-amplifikations-/detektionskit til cobas® 4800 (P/N: 05235901190)	c4800 HPV AMP/DET	240 test
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)		
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)		
F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit HPV-amplifikations-/detektionskit til cobas® 4800 (P/N: 05235910190)	c4800 HPV AMP/DET	960 test
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)		
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)		
G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit processering af væskebaseret cytologi-prøver på cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235812190)	c4800 LIQ CYT	240 test
PK (cobas® 4800 Proteinase K)		
SDS (SDS-reagens til cobas® 4800 -systemet)		
LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800 -systemet)		
H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit processering af væskebaseret cytologi-prøver på cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235839190)	c4800 LIQ CYT	960 test
PK (cobas® 4800 Proteinase K)		
SDS (SDS-reagens til cobas® 4800 -systemet)		
LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800 -systemet)		
I. cobas® 4800 HPV Controls Kit cobas® 4800 HPV-kontrolkit (P/N: 05235855190)	c4800 HPV CTLS	10 sæt
HPV (+) C (cobas® 4800 HPV-positiv kontrol)		
(-) C (Negativ kontrol til cobas® 4800 -systemet)		

NØDVENDIGE, MEN IKKE MEDFØLGENDE MATERIALER

Prøve- og reagenshåndtering

- Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 07994745190, valgfrit)
- Roche Cell Collection Medium Replacement Caps (Roche P/N 08037230190, valgfrit)
- Børste til cervikal prøvetagning (Roche P/N 08399832190, valgfrit)
- Børste til cervikal prøvetagning, steril (Roche P/N 08779040190, valgfrit)
- Copan FLOQSwab® til selvudført vaginal prøvetagning, 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Rovers Evalyn® Brush (Roche P/N 09032959190)
- Instruktioner til prøveopløsning til Copan FLOQSwab® til selvudført vaginal prøvetagning, 552C.80 (Roche P/N 09652671001)
- Instruktioner til prøveopløsning til Evalyn® Brush (Roche P/N 09907238001)
- CO-RE-spidses, 1000 µl, rack med 96 (Roche P/N 04639642001 eller Hamilton P/N 235905)
- 50 ml reagensreservoir (Roche P/N 05232732001)
- 200 ml reagensreservoir (Roche P/N 05232759001)
- Til HPV ASAP v2.0.1 skal du bruge ekstraheringsplade (deepwell) på 1,6 ml til **cobas**® 4800-systemet (Roche P/N 05232716001)
- Til HPV ASAP v2.1 skal du bruge ekstraheringsplade (deepwell) på 2,0 ml til **cobas**® 4800-systemet (Roche P/N 06884008001)
- AD-plade (microwell) 0,3 ml og forseglingsfilm til **cobas**® 4800-systemet (Roche P/N 05232724001)
- Pose til fast affald [Roche P/N 05530873001 (lille) eller 04691989001 (stor)]
- Hamilton STAR-plastiksliske (Roche P/N 04639669001)
- Rundbundede 13 ml-rør (Roche P/N 07958048190) til brug som sekundære prøverør
- Låg, neutral farve (Roche P/N 07958056190; til genlukning af prøver efter kørsel i 13 ml rundbundede rør)
- Beskyttelseshandsker, uden talkum

Instrumenter og software

- **cobas x** 480-instrumentet
- **cobas z** 480-analyseinstrumentet
- Kontrolenhed til **cobas**® 4800-systemet med systemsoftwareversion 2.2 eller nyere
- **cobas**® 4800-systemet **cobas**® HPV AP-softwareversion 2.0 eller nyere

Valgfrit udstyr og materialer

- **cobas**® Sample Prep Buffer (Roche P/N 06526985190; detergent i Tris-buffer)*
- Pipetter: kan levere 1000 µl
- Aerosolfilter- DNase-fri spidses: kan levere 1000 µl
- Centrifuge udstyret med en "swinging bucket"-rotor med minimum RCF på 1500
- Fritstående magnetisk plade (Roche P/N 05440777001)
- Vortex-mixer (enkelt rør)
- Vortex-mixer med flere rør [f.eks. VWR P/N 58816-116]
- Varmeresistente stregkodemærkater (RACO Industries; katalognummer RAC-225075-9501)
- Termometer -20/150 °C (VWR katalognummer 89095-600) eller tilsvarende
- Digital varmeblok 120 volt (VWR katalognummer 75838-294) eller tilsvarende
- 12-huls varmeblokmodul 16 mm (VWR katalognummer 13259-162) eller tilsvarende

* En åben flaske med **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) kan opbevares ved omgivende temperatur (15-30 °C) i op til 21 dage og op til 4 separate anvendelser til præanalytisk behandling af SurePath™-prøver.

INDSAMLING, TRANSPORT OG OPBEVARING AF PRØVER

Bemærk! Alle prøver skal håndteres som potentielt smittefarlige.

A. Prøvetagning

Cervikale prøver, der er indsamlet i Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid, er godkendt til brug med **cobas**® 4800 HPV-testen.

Vaginale prøver, der er indsamlet med FLOQSwab® til selvudført vaginal prøvetagning og opløst i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution, er godkendt til brug med **cobas**® 4800 HPV Test.

Vaginale prøver, der er indsamlet med Evalyn® Brush og opløst i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution, er godkendt til brug med **cobas**® 4800 HPV Test.

Følg producentens anvisninger vedrørende tagning af prøver.

B. Transport af prøver

Prøver, der er indsamlet i Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid, kan transporteres ved 2-30 °C. Transport af HPV-prøver skal overholde nationale, regionale og lokale bestemmelser for transport af ætiologiske stoffer³³.

C. Opbevaring af prøver

Prøver i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution kan opbevares ved 2-30 °C i op til 6 måneder efter prøvetagningsdatoen. Cervikale prøver i SurePath™ Preservative Fluid kan opbevares ved 2-8 °C i op til 6 måneder eller ved 15-30 °C i op til 6 uger efter prøvetagningsdatoen, hvis matrix-inducerede SurePath™ Preservative Fluid-krydsbindinger reverseres via behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer før HPV-test.

BRUGSANVISNING

Instruktioner til prøvesuspension til

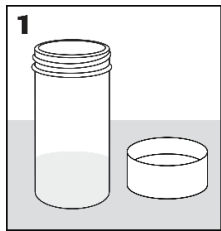
Copan FLOQSwab® til selvdført vaginal prøvetagning (552C.80)

Instruktioner til håndtering af selvindsamlet prøve ved brug af Copan FLOQSwab® til selvdført vaginal prøvetagning (552C.80) for testning med **cobas®** 4800 HPV Test eller **cobas®** HPV.

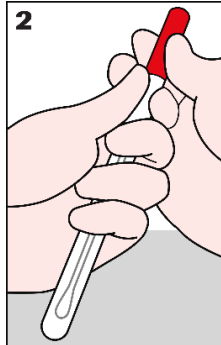
Det er vigtigt, at den selvindsamlede prøve placeres i et medium efter prøveindsamling.

- **Læs alle instruktionerne, før prøvesuspensionen startes.**
- Hvad angår prøvetagningen, skal man følge brugsanvisningen fra producenten af prøvetagningsenheden.
- Når prøven er indsamlet, skal man fortsætte ved at følge nedenstående instruktioner for at sikre, at prøven ikke beskadiges:

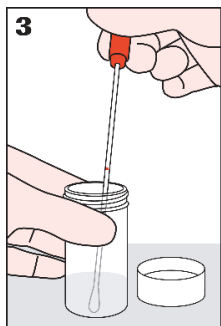
Håndter den indsamlede prøve med forsigtighed.



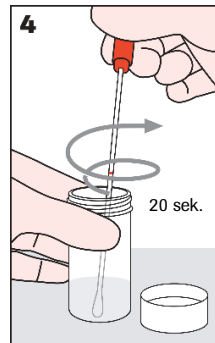
1. Tag **forsigtigt** låget af beholderen med mediet, og placer den på en stabil flad overflade.



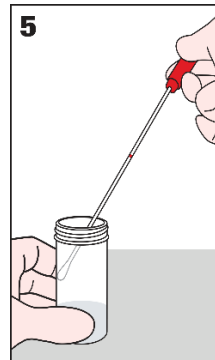
2. Træk **langsomt** FLOQSwab-hætten af for at tage podepinden ud af røret. **Minimér kontakten med rørets inderside, når FLOQSwab-podepinden tages ud.**



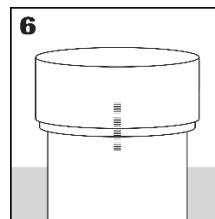
3. Hold beholderen med én hånd, og brug derefter den anden hånd til at komme FLOQSwab-spidsen i beholderen, indtil FLOQSwab-spidsen er **helt nedsænket i mediet** og **berører bunden** af beholderen.



4. Hold fast på beholderen, og **drej FLOQSwab-podepinden rundt langs beholderens inderside i 20 sekunder**, mens det **sikres, at podepinden forbliver nedsænket** i mediet. Vær forsigtig for at undgå væskestænk.



5. Træk forsigtigt FLOQSwab-podepinden op langs indersiden af beholderen, indtil spidsen ikke længere er nedsænket i mediet. **Hold spidsen mod beholderens inderside, så væsken kan løbe** af podepinden. Kom FLOQSwab-podepinden i røret, og bortskaf den.



6. Sæt låget på beholderen igen, og stram det, indtil **stregerne på låget og beholderen mødes eller overlapper en smule**, for at forhindre lækage. Opbevar beholderen stående.

7. Prøven kan nu behandles med **cobas®** 4800 HPV Test eller **cobas®** HPV.

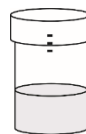
Ordliste



FLOQSwab/podepind: Enhed til selvdført prøvetagning. Bruges til indsamling af prøven.



Rør: En beskyttende beholder, som enheden til selvdført prøvetagning medfølger i, og som kan bruges til midlertidig opbevaring af enheden, efter at prøven er indsamlet.



Beholder: Et hætteglas, der indeholder 20 ml klar opløsning. Den prøve, man indsamler, skal overføres til denne beholder, og det er denne beholder, der sendes til laboratoriet til analysering.

Medium: Det man kalder den væske, der er i beholderen.

Instruktioner til prøvesuspension til

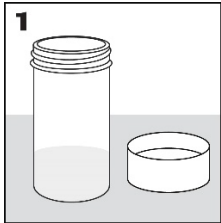
Rovers Evalyn® Brush

Instruktioner til håndtering af selvindsamlet prøve ved brug af Rovers Evalyn® Brush til testning med **cobas®** 4800 HPV Test eller **cobas®** HPV.

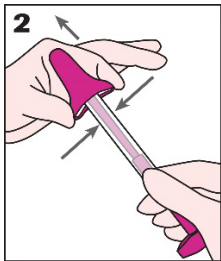
Det er vigtigt, at den selvindsamlede prøve placeres i et medium efter prøveindsamling.

- **Læs alle instruktionerne, før prøvesuspensionen startes.**
- Hvad angår prøvetagningen, skal man følge brugsanvisningen fra producenten af prøvetagningsenheden.
- Når prøven er indsamlet, skal man fortsætte ved at følge nedenstående instruktioner for at sikre, at prøven ikke beskadiges:

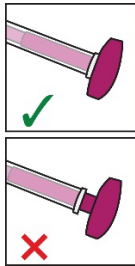
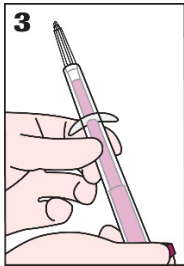
Håndter den indsamlede prøve med forsigtighed.



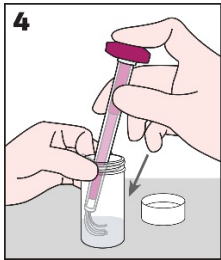
1. Tag **forsigtigt** låget af beholderen med mediet, og placer den på en stabil flad overflade.



2. Tag den lyserøde hætte af Evalyn Brush, **og sørg for ikke at berøre den ubeskyttede ende.**



3. Tryk det lyserøde stempel ned, indtil det klikker på plads, og den hvide børste kommer ud. **Sørg for, at den ubeskyttede børste ikke berører noget** (f.eks. fingre eller overflader).



4. Hold beholderen med én hånd, og brug derefter den anden hånd til at komme den hvide børste i beholderen, så **børstehårene er helt nedsænket i mediet, og vingerne er længere nede end åbningen på beholderen.**



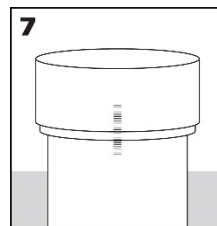
Gentag dette 10 gange



5. Hold fast på beholderen, tryk kraftigt på stemplet til børsten, så den hvide børste **trykkes hårdt mod beholderens bund og inderside 10 gange for at maksimere prøvefrigivelsen.** Vær forsigtig for at undgå væskestænk.



6. Fjern forsigtigt den hvide børste ved at trække den op langs primærbeholderens inderside, indtil børsten ikke længere er nedsænket i mediet. **Hold børsten mod beholderens inderside, så væsken kan løbe af børsten.** Kom Evalyn Brush tilbage i emballagen, og bortskaf den.



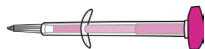
7. Sæt låget på beholderen igen, og stram det, indtil **stregerne på låget og beholderen mødes eller overlapper en smule**, for at forhindre lækage. Opbevar beholderen stående.

8. Prøven kan nu behandles med **cobas®** 4800 HPV Test eller **cobas®** HPV.

Ordliste



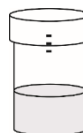
Hætte



Hvid børste

Stempel

Evalyn Brush: Enhed til selvudført prøvetagning. Bruges til indsamling af prøven.



Beholder: Et hætteglas, der indeholder 20 ml klar opløsning. Den prøve, man indsamler, skal overføres til denne beholder, og det er denne beholder, der sendes til laboratoriet til analysering.

Medium: Det man kalder den væske, der er i beholderen.

Bemærk! Alle reagenser med undtagelse af HPV MMX og HPV Mg/Mn skal have opnået den omgivende temperatur, før de indsættes i cobas x 480-instrumentet. HPV MMX og HPV Mg/Mn kan tages direkte fra opbevaring ved 2–8 °C, da de vil blive tempereret til den omgivende temperatur i cobas x 480-instrumentet, når de bruges i processen.

Bemærk! Prøver i Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid skal have den omgivende temperatur, før de indsættes i cobas x 480 instrumentet.

Bemærk! Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få en detaljeret brugsanvisning.

Kørselsstørrelse:

cobas® 4800-systemet er beregnet til at understøtte cobas® 4800 HPV-testen med kørselsstørrelser fra 1 til 94 prøver og kontroller (op til 96 analyser pr. kørsel). Hvert cobas® 4800 System Sample Preparation Kit, cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit og cobas® 4800 System Wash Buffer Kit indeholder reagenser til 10 kørsler med enten 24 test (240 test pr. kit) eller 96 test (960 test pr. kit). Hvert cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit indeholder reagenser til 10 kørsler af enten 24 test (240 test pr. kit) eller 96 test (960 test pr. kit); der kan bruges flere kit med 240 test til at optimere reagensbrugen til 48 eller 72 test. cobas® 4800 HPV Controls Kit indeholder reagenser til i alt 10 kørsler (10 sæt pr. kit). Den mindste kørselsstørrelse på cobas® 4800-systemet er 1 prøve plus kontroller. Hver testkørsel skal inkludere mindst én negativ kontrol til cobas® 4800-systemet [(–) C] og én HPV-positiv kontrol til cobas® 4800 [HPV (+) C] (se afsnittet "Kvalitetskontrol").

Arbejdsgang:

Bemærk! Selvom det ikke er en optimal brug af reagenserne, kan et prøveforberedelseskit med 960 test pr. kit bruges til en kørsel med 24 prøver og et HPV-amplifikations-/detektionskit med 960 test pr. kit kan bruges til en kørsel med 24, 48 eller 72 prøver.

cobas® 4800 HPV-testen kan udføres ved hjælp af en af to arbejdsgange, som kaldes "Full Workflow" (fuld arbejdsgang) eller "Recovery Workflow" (genfindingsarbejdsgang) inden i cobas® 4800-softwaren.

HPV fuld arbejdsgang:

"HPV Full Workflow" (HPV fuld arbejdsgang) består af prøveforberedelse på cobas x 480-instrumentet efterfulgt af amplifikation/detektion på cobas z 480-analyseinstrumentet. Kørselsstørrelsen kan være et 24-testformat (fra 1 til 22 prøver plus 2 kontroller) eller et 96-testformat (fra 1 til 94 prøver plus 2 kontroller). Se afsnittet "Udførelse af en fuld arbejdsgang" herunder og Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få yderligere oplysninger.

HPV-genfindingsarbejdsgang:

"HPV Recovery Workflow" (HPV-genfindingsarbejdsgang) består af manuel konfiguration af PCR-plader vha. eluat fra den behandlede titerplade efterfulgt af amplifikation/detektion på cobas z 480-analyseapparatet. Se afsnittet "Udførelse af en genfindingsarbejdsgang" herunder og Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få yderligere oplysninger.

Prøver:

Følgende prøvetyper kan analyseres med cobas® 4800 HPV-testen:

- Cervikale prøver i Roche Cell Collection Medium
- Cervikale prøver i PreservCyt® Solution
- Cervikale prøver i SurePath™ Preservative Fluid (se afsnittet "Behandling af primære SurePath™-prøver")
- Selvindsamlede vaginale prøver ved brug af FLOQSwab® 552C.80 og opløst i Roche Cell Collection Medium
- Selvindsamlede vaginale prøver ved brug af FLOQSwab® 552C.80 og opløst i PreservCyt® Solution
- Selvindsamlede vaginale prøver ved brug af Evalyn® Brush og opløst i Roche Cell Collection Medium
- Selvindsamlede vaginale prøver ved brug af Evalyn® Brush og opløst i PreservCyt® Solution

Prøver i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution kan behandles direkte uden for deres primære beholdere med en korrekt stregkode eller uden for et 13 ml rundbundet rør med korrekt stregkode i cobas x 480 instrumentet. SurePath™-prøver skal overføres til et 13 ml rundbundet rør med korrekt stregkode til prøveforbehandling (se afsnittet Behandling af primære SurePath™-prøver) og behandling i cobas x 480-instrumentet. Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om korrekt stregkodning og en liste over acceptable stregkoder til cobas® 4800-systemet.

Bemærk! SurePath™-prøver skal behandles med cobas® Sample Prep Buffer til reversering af matrix-inducerede krydsbindinger før HPV-test i cobas® 4800-systemet.

Behandling af primære SurePath™-prøver med cobas® Sample Prep Buffer til reversering af matrix-inducerede krydsbindinger

Bemærk! Der skal bruges varmeresistente stregkoder til rør, som er anvendt til reversering af matrix-inducerede krydsbindinger (se afsnittet Valgfrit udstyr og materialer).

Bemærk! Det anbefales, at trin B, C, G og H herunder udføres i et biologisk skab for at minimere mulig krydskontaminering.

- Forbered et 13 ml rundbundet rør med stregkode med 0,5 ml cobas® Sample Prep Buffer til hver SurePath™-prøve, der skal testes.
En åben flaske med cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) kan opbevares ved omgivende temperatur (15–30 °C) i op til 21 dage og op til 4 separate anvendelser til præanalytisk behandling af SurePath™-prøver.
- SurePath™-prøver blandes på en vortex-mixer i 10 sekunder før overførsel. Overfør 0,5 ml af hver SurePath™-prøve til et 13 ml rundbundet rør, som blev forberedt i trin A. Luk hvert rør, før der fortsættes til det næste. Skift altid pipettespids for hver prøve.
- Bland hvert rør på en vortex-mixer i 1 sekund.
- Overfør rørene til varmeblokken, der er indstillet til 120 °C (se afsnittet Valgfrit udstyr og materialer). Der kan behandles op til 48 rør pr. batch.
- Opvarm i 20 minutter.
- Efter opvarmning flyttes rørene til et opsamlingsrack og afkøles ved den omgivende temperatur i 10 minutter.
- Bland hvert rør på en vortex-mixer i 5 sekunder.
- Overfør rør til cobas® 4800 prøverack med 24 positioner, fjern lågene, og behandl i cobas® 4800-systemet til HPV-test.

SurePath™-prøver behandlet med **cobas**® Sample Prep Buffer kan opbevares til senere HPV-test, f.eks. hvis der først kræves cytologievaluering. Følgende procedure skal følges:

- A. Følg behandlingsproceduren ovenfor frem til trin G.
- B. Gem rør med SurePath™-prøver, der er behandlet med **cobas**® Sample Prep Buffer, ved 2-30 °C i op til 4 uger før HPV-test i **cobas**® 4800-systemet.

Bemærk! *Den påkrævede minimumsvolumen i de primære beholdere til Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution er 3,0 ml. Når der bruges sekundære rundbundede 13 ml-rør, skal de fyldes med mindst 1,0 ml og med højst 10 ml.*

Bemærk! *Brug kun Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid til at tage cervikale prøver til cobas® 4800 HPV-testen. cobas® 4800 HPV-testen er ikke valideret til brug med andre medietyper. Brug af cobas® 4800 HPV-testen med af andre medietyper kan give falsk negative, falsk positive og/eller invalide resultater.*

Bemærk! *For at undgå krydskontaminering af processerede prøver skal der anvendes ekstra låg til rørene (se afsnittet Nødvendige, men ikke medfølgende materialer) til at genlukke prøverne efter processeringen. Sæt låget stramt på. Rørene skal opbevares og sendes opretstående.*

Bemærk! *Det kan være nødvendigt at afmåle prøver i stregkodede 13 ml rundbundede rør til behandling af cobas x 480-instrumentet. Brug pipetter med aerosolbarriere- eller "positive displacement"-spidser til at håndtere prøver. For at undgå krydskontaminering af processerede prøver skal der anvendes ekstra låg i en anden farve (neutral; se Nødvendige, men ikke medfølgende materialer) til at genlukke prøverne efter processeringen.*

Bemærk! *Vær omhyggelig, når prøver overføres fra primære beholdere til sekundære rundbundede 13 ml-rør. Bland primære prøver på en vortex-mixer, inden de overføres. Skift pipettespids efter hver prøve.*

Bemærk! *Undlad at behandle prøver, som ser blodige ud eller har en mørkebrun farve.*

En enkelt kørsel kan have en hvilken som helst kombination af prøver (Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og/eller SurePath™ Preservative Fluid), og hver prøve kan testes med enten HPV High Risk- eller HPV High Risk Plus Genotyping-undertest.

Arbejdsgange

Udførelse af en fuld arbejdsgang:

- A. **cobas**® 4800 HPV-testen kan bruges til 1 til 94 prøver plus en negativ kontrol til **cobas**® 4800-systemet og en positiv kontrol til **cobas**® 4800 HPV.
- B. Udfør systemets opstarts- og vedligeholdelsesprocedurer ved at følge vejledningen i Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet.
- C. Start en ny kørsel ved at klikke på knappen "New run".
- D. Vælg arbejdsgangstypen "Full" i vinduet "Selection test", og vælg derefter testen "HPV".
- E. Angiv et kørselsnavn, eller brug standardkørselsnavnet, og klik derefter på "OK" for at fortsætte.
- F. Følg softwareguiden for at indlæse prøver.

Bemærk! *Prøverne kan placeres i vilkårlig rækkefølge i primære eller sekundære rør med stregkoder.*

Bemærk! *Hvis primære beholdere til Roche Cell Collection Medium- og PreservCyt® Solution-prøver anvendes til behandling, skal de blandes på en vortex-mixer, før de indsættes.*

- G. Vælg en prøvetype til hver prøve.
 - Vælg "PC" for bestilling af Roche Cell Collection Medium- eller PreservCyt® Solution-prøver.
 - Vælg "SP" for bestilling af prøver med SurePath™ Preservative Fluid.

Bemærk! *Testordrer kan være annoteret for at identificere selvindsamlende prøver ved hjælp af instrumentsoftwaren, og brugere opfordres til at gøre dette. Se brugerassistancen til cobas® 4800 System for annotationsinstruktioner.*

- H. Vælg det resultat, der skal anmodes om, for hver prøve.
 - Vælg "HPV High Risk Panel" som det resultat, der skal anmodes om, for at rapportere testresultater med én af eller en kombination af højrisiko-HPV typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
 - Vælg "HPV High Risk Panel Plus Genotyping" som det resultat, der skal anmodes om, for at rapportere testresultater med en af eller en kombination af højrisiko-HPV typerne 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 og for separat at rapportere testresultater med højrisiko-HPV-type 16 og højrisiko-HPV-type 18.
- I. Følg softwareguiden for at indlæse alle forbrugsartikler.
- J. Følg softwareguiden for at indlæse alle reagenser.

Bemærk! *Kontrollerne [HPV (+) C og (-) C] indsættes ikke sammen med prøverne. De indsættes i reagens-carrieren under indsættelsen af reagenser. To positioner (A1 og B1) på hver ekstraheringsplade og microwell-plade er reserveret til henholdsvis HPV (+) og (-) kontrollerne.*

Bemærk! *cobas® 4800-systemet har et internt ur, der overvåger, hvor længe reagenserne er indsat. Når WB er scannet, har man 1 time til at fuldføre isætningsprocessen og trykke på knappen "Start". Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace". Systemet tillader ikke, at kørslen går i gang, hvis isætningstiden er udløbet.*

Bemærk! *Bland MGP-røret på en vortex-mixer, eller ryst det grundigt, inden MGP tilsættes til reagensreservoiret, for at sikre nøjagtig overførsel af MGP.*

- K. Indsæt prøveforberedelsesreagenserne (WB, MGP, EB, SDS og LYS) i de stregkodede reagensreservoirir ved hjælp af metoden "scan-scan-hæld-placer":
 - Scan stregkoden på reagensflasken
 - Scan stregkoden på reagensreservoiret
 - Hæld reagensen i reservoiret

- Anbring det fyldte reagensreservoir i den angivne position i reagens-carrieren
- L. Reagensreservoirerne fås i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg softwareguiden for at vælge den passende reagensreservoirstørrelse. Stregkoderne på reagensreservoirer skal vende mod højre side af carrieren.
- Bemærk!** *Amplifikations-/detektionsreagenser (HPV MMX og HPV Mg/Mn), kontroller [HPV (+) C og (-) C] og PK indsættes direkte i reagens-carrieren og scannes automatisk af cobas x 480-instrumentet.*
- Bemærk!** *Alle reagenser og reagensreservoirer er stregkodet og beregnet til engangsbrug. cobas® 4800-softwaren sporer brugen af reagenser og reagensreservoirer og afviser reagenser eller reagensreservoirer, der tidligere har været brugt. Softwaren verificerer også, at der er indsat tilstrækkeligt med reagenser på instrumentet.*
- Bemærk!** *cobas® 4800-softwaren holder øje med udløbsdatoen for alle reagenser. Reagenser, som har overskredet udløbsdatoen, vil ikke blive godkendt til brug i cobas® 4800-systemet.*
- M. Start prøveforberedelse ved at klikke på "Start Run".
- N. Klik på "Unload", når prøveforberedelsen er fuldført, for at udtage plade-carrieren.
- ** Status for prøveforberedelsen kan ses på dette tidspunkt, inden man klikker på "Unload". Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet.
- O. Følg vejledningen i Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at forsegle microwell-pladen, transportere pladen til cobas z 480-analyse-instrumentet og starte amplifikations- og detektionskørslen.
- Bemærk!** *cobas® 4800-systemet har et internt ur, der overvåger tiden fra tilsætningen af de forberedte prøver til arbejds-Master Mix. Amplifikation og detektion skal startes så hurtigt som muligt og ikke senere end 90 minutter, efter cobas x 480-instrumentkørslen er afsluttet. Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace".*
- P. Tag microwell-pladen ud af cobas z 480-analyseinstrumentet, når amplifikations- og detektionskørslen er fuldført.
- Q. Følg vejledningen i Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at gennemse og godkende resultater.
- Udførelse af en genfindingsarbejdsgang:
- Bemærk!** *Genfindingsarbejdsgangen kan bruges som genfindingsmulighed, i tilfælde af at den fulde arbejdsgang ikke kan gennemføres på grund af omstændigheder, som brugeren ikke har indflydelse på (f.eks. strømsvigt under amplifikations-/detektionskørslen).*
- Bemærk!** *Kun prøver, som er behandlet korrekt i cobas x 480-instrumentet, kan amplificeres/detekteres med genfindingskørslen. Systemets overvågning af reagenser og forbrugsartikler er begrænset under genfindingskørslen. Sporing af prøvepositioner er ikke tilgængelig, når genfindingsarbejdsgangen bruges – slutbrugeren skal sørge for, at en prøves faktiske position på microwell-pladen svarer til den position, der er angivet i arbejdsordrefilen for genfindingspladelayout. Der skal udvises stor omhyggelighed ved forberedelsen af microwell-pladen for at sikre korrekt PCR-opsætning og undgå kontaminering.*
- Bemærk!** *Prøver, der er behandlet i cobas x 480-instrumentet har begrænset holdbarhed. De skal amplificeres/detekteres ved hjælp af genfindingsarbejdsgangen inden for 24 timer, hvis de opbevares ved 2 °C til 30 °C.*
- A. Start en genfindingskørsel ved at klikke på knappen "New run".
- B. Vælg arbejdsgangstypen "Recovery" i vinduet "Test Selection", og vælg derefter testen "HPV".
- C. Angiv et kørselsnavn, eller brug standardkørselsnavnet, og klik derefter på "OK" for at fortsætte.
- D. Vælg en kørsel, der skal genfindes.
- E. Hvis du bruger HPV ASAP v2.1, skal du scanne det oprindelige DWP-id fra hele arbejdsgangen.
- F. Angiv det nye MWP-id.
- G. Angiv id'et for Master Mix og Metal Ions for alle amplifikations-/detektionsreagensrør i kittet.
- H. Forbered cobas® 4800 HPV-arbejds-master mix:
1. Til et 240-testkit tilsættes 240 µl HPV Mg/Mn til ét rør af HPV MMX (0,5 ml-rør fra 240 testkittet).
 2. Til et 960-testkit tilsættes 450 µl HPV Mg/Mn til hvert af de to rør med HPV MMX (1,0 ml-rør fra 960 testkittet).
- Bemærk!** *Genfindingskørslen skal startes senest 90 minutter, efter der er tilsat HPV Mg/Mn til HPV MMX. Systemet overvåger ikke tiden fra tilsætningen af de forberedte prøver til arbejds-Master Mix i genfindingsarbejdsgangen. Slutbrugeren skal sørge for, at amplifikation og detektion startes inden for den tildelte tid.*
- I. Bland arbejds-Master Mix grundigt ved at vende røret/rørene forsigtigt. Arbejds-Master Mix må ikke vortex-mixes.
- J. Overfør 25 µl arbejds-Master Mix til de relevante brønde i microwell-pladen.
- K. Anbring ekstraheringspladen fra den kørsel, der skal gentages, på den fritstående magnetiske plade.
- L. Overfør manuelt 25 µl eluat fra ekstraheringspladebrøndene til de tilsvarende brønde i microwell-pladen. Sørg for, at brøndenes positioner bevares (dvs. eluat i brønd A1 i ekstraheringspladen overføres til A1 på microwell-pladen). Sørg for, at der ikke overføres noget MGP til microwell-pladen.
- M. Følg vejledningen i Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at forsegle microwell-pladen.
- N. Centrifuger microwell-pladen med en "swinging bucket"-rotor i mindst 5 sekunder ved 1500 RCF.
- O. Transporter pladen til cobas z 480-analyseinstrumentet, og start amplifikations- og detektionskørslen.
- P. Tag microwell-pladen ud af cobas z 480-analyseinstrumentet, når amplifikations- og detektionskørslen er fuldført.
- Q. Følg vejledningen i Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at gennemse og godkende resultater.

Fortolkning af resultater

Bemærk! Al validering af analyser og kørsler udføres af cobas® 4800-softwaren.

Bemærk! En valid kørsel kan indeholde både valide og invalide prøveresultater.

Hvis kørslen er valid, skal prøveresultaterne fortolkes som vist i Tabel 1 og 2:

Tabel 1

Fortolkning af resultater af cobas® 4800 HPV-testen for tilstedeværelse af HPV-DNA

cobas® 4800 HPV Test	Resultatrapport og -fortolkning
Det anmodede resultat "HPV High Risk Panel":	
POS HR HPV	Højrisiko-HPV-positiv Prøven er positiv for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	Højrisiko-HPV-negativ* DNA fra HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid HR HPV	Højrisiko-HPV invalid Resultaterne for HR HPV er invalide. For PreservCyt®-prøver må den originale prøve kun testes igen to gange for opnåelse af valide resultater. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve. For SurePath™-prøver skal den originale prøve testes igen, hvis der er nok volumen tilbage. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få et validt resultat.
Det anmodede resultat "HPV High Risk Panel Plus Genotyping":	
POS Other HR HPV	Anden højrisiko-HPV-positiv Prøven er positiv for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	Anden højrisiko-HPV-negativ* DNA fra HPV-typerne 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid Other HR HPV	Invalid anden højrisiko-HPV Resultatet for anden HR HPV er invaliddt. For PreservCyt®-prøver må den originale prøve kun testes igen to gange for opnåelse af valide resultater. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve. For SurePath™-prøver skal den originale prøve testes igen, hvis der er nok volumen tilbage. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve.
POS HPV16	HPV16-positiv Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 16.
NEG HPV16	HPV16-negativ* DNA fra HPV-type 16 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid HPV16	Invalid HPV16 Resultatet for HPV16 er invaliddt. For PreservCyt®-prøver må den originale prøve kun testes igen to gange for opnåelse af valide resultater. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve. For SurePath™-prøver skal den originale prøve testes igen, hvis der er nok volumen tilbage. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve.
POS HPV18	HPV18-positiv Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 18.
NEG HPV18	HPV18-negativ* DNA fra HPV-type 18 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid HPV18	Invalid HPV18 Resultatet for HPV18 er invaliddt. For PreservCyt®-prøver må den originale prøve kun testes igen to gange for opnåelse af valide resultater. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve. For SurePath™-prøver skal den originale prøve testes igen, hvis der er nok volumen tilbage. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få valide resultater.

* Et negativt resultat udelukker ikke tilstedeværelse af en HPV-infektion, da resultater er afhængige af korrekt prøvetagning, fravær af inhibitorer og tilstrækkeligt med påviseligt DNA.

Tabel 2
Fortolkning af resultater for cobas® 4800 HPV-test for patienter med cytologiske abnormiteter

Resultater	Fortolkning
NEG Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Meget lav sandsynlighed for underliggende $\geq$ CIN2.
POS Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Øget sandsynlighed for, at underliggende $\geq$ CIN2 vil blive påvist ved kolposkopi.
POS HPV16 og/eller POS HPV18	Stor sandsynlighed for, at underliggende $\geq$ CIN2 vil blive påvist ved kolposkopi ^{34,35} .

*Other HR HPV DNA (anden højrisiko-HPV-DNA) omfatter følgende typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

Bemærk! *HPV-negative resultater er ikke beregnet til at forhindre kvinder i at fortsætte til kolposkopi.*

Bemærk! *Ud over de resultater, der er vist i tabellerne ovenfor, kan der også forekomme invalide resultater for én eller flere kombinationer. Sådan et resultat kan f.eks. være:*

Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid

De positive og negative resultater fortolkes som vist i Tabel 1. I dette eksempel er HPV 18-resultaterne invalide. Den originale prøve må kun testes igen to gange for opnåelse af valide resultater. Hvis resultaterne stadig er invalide, skal der tages en ny prøve.

Bemærk! *Negative resultater indikerer, at HPV-DNA-koncentrationerne ikke kan påvises eller er under den forudindstillede grænse.*

Bemærk! *Positive testresultater indikerer tilstedeværelsen af én eller flere af højrisikotyperne, men da patienter ofte er co-inficeret med lavrisikotyper, udelukker det ikke tilstedeværelsen af lavrisikotyper hos patienter med blandede infektioner.*

Bemærk! *Resultaterne af denne test bør kun fortolkes sammen med oplysninger fra klinisk vurdering af patienten og patientens historik.*

LISTE OVER RESULTATMARKERINGER

Den følgende tabel viser de mest almindelige flagmarkeringer for cobas® 4800 HPV-testen, som er relevante for fortolkningen af resultater. Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få en komplet liste over flagmarkeringer.

Tabel 3
Liste over flag for cobas® 4800 HPV-testen

Flagkode	Beskrivelse	Anbefalet handling
R20	Den positive kontrol er invalid.	De positive kontrolværdier var invalide. 1. Gentag hele kørslen med friske reagenser. 2. Kontakt Roche Service, hvis problemet fortsætter.
R21	Den negative kontrol er invalid.	De negative kontrolværdier var invalide. Undgå krydskontaminering ved hjælp af god laboratoriepraksis. 1. Gentag hele kørslen med friske reagenser. 2. Kontakt Roche Service, hvis problemet fortsætter.
X3	Fejl: Der blev detekteret clotdannelse. Prøven blev ikke behandlet.	Sørg for, at prøverne blev håndteret i henhold til beskrivelsen af arbejdsgangen. 1. Kontrollér prøven for clotdannelser. 2. Kør prøven igen.
X4	Fejl: Der opstod en pipetteringsfejl. Prøven blev ikke behandlet.	Utilstrækkelig prøvevolumen eller en mekanisk fejl under pipettering er den mest sandsynlige årsag. 1. Sørg for, at der er tilstrækkelig prøvevolumen. 2. Kontrollér, om spidsudskydningspladen er placeret korrekt. 3. Kør prøven igen.

KVALITETSKONTROL

Hver kørsel omfatter ét sæt positive og negative kontroller til **cobas**[®] 4800 HPV-testen. For en hvilken som helst kørsel skal der opnås valide resultater for både positive og negative kontroller for, at **cobas**[®] 4800-softwaren kan vise de brugbare **cobas**[®] 4800 HPV-testresultater fra den pågældende kørsel.

Positiv kontrol

Resultatet af HPV (+)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af HPV (+)-kontrollen konstant er invalide, skal du kontakte Roche for at få teknisk hjælp.

Negativ kontrol

Resultatet af (–)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af (–)-kontrollen konstant er invalide, skal du kontakte Roche for at få teknisk hjælp.

FORHOLDSREGLER VED PROCEDURERNE

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratorieteknik for en korrekt performance af analysen. På grund af testens høje analytiske sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

BEGRÆNSNINGER VED PROCEDURERNE

1. **cobas**[®] 4800 HPV-testen påviser DNA fra højrisikotyperne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Denne test påviser ikke DNA fra lavrisiko-HPV-typerne (f.eks. 6, 11, 42, 43 og 44), da der ikke er nogen klinisk anvendelighed ved at teste for lavrisiko-HPV-typer³⁶.
2. **cobas**[®] 4800 HPV-testen til detektion af human papillomavirus typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 anbefales ikke til evaluering ved mistanke om seksuelt misbrug.
3. Performance for **cobas**[®] 4800 HPV-testen er ikke fastsat tilstrækkeligt for HPV-vaccinerede personer³⁷.
4. Forekomsten af HPV-infektion i en population kan påvirke performance. Positive, prædiktive værdier formindskes ved test af populationer med lav forekomst eller personer uden risiko for smitte.
5. Infektion med HPV er ikke en indikator for cytologisk HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) eller underliggende svær CIN (Cervikal Intraepithelial Neoplasia), og det indikerer heller ikke, at der vil udvikles CIN2-3 eller cancer. De fleste kvinder, som er inficeret med en eller flere højrisiko-HPV-typer, udvikler ikke CIN2-3 eller cancer.
6. Et negativt højrisiko-HPV-resultat udelukker ikke muligheden for i fremtiden at udvikle cytologisk HSIL eller underliggende CIN2-3 eller cancer.
7. Test kun den angivne prøvetype. **cobas**[®] 4800 HPV-testen er kun blevet valideret til brug med:
 - Cervikale prøver indsamlet i Roche Cell Collection Medium
 - Cervikale prøver indsamlet i PreservCyt[®] Solution
 - Cervikale prøver indsamlet i SurePath[™] Preservative Fluid
 - Vaginale prøver, der er indsamlet med FLOQSwab[®] 552C.80 og opløst i Roche Cell Collection Medium
 - Vaginale prøver, der er indsamlet med FLOQSwab[®] 552C.80 og opløst i PreservCyt[®] Solution
 - Vaginale prøver, der er indsamlet med Evalyn[®] Brush og opløst i Roche Cell Collection Medium
 - Vaginale prøver, der er indsamlet med Evalyn[®] Brush og opløst i PreservCyt[®] Solution

Analysens performance er ikke valideret til brug med andre indsamlingsmedier og/eller prøvetagningsenheder. Brug af andre indsamlingsmedier og/eller prøvetagningsenheder kan medføre falsk-positive, falsk-negative eller invalide resultater.

8. Detektionen af højrisiko-HPV er afhængig af det antal kopier, der findes i prøven, og kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer og tilstedeværelsen af interfererende stoffer.
9. Beta-globin-amplifikation og -detektion er inkluderet i **cobas**[®] 4800 HPV-testen for at skelne HPV-negative prøver fra prøver, der ikke udviser HPV-signal på grund af utilstrækkelig cellemasse i prøven. Alle HPV-negative prøver skal have et validt Beta-globin-signal inden for et foruddefineret interval for at blive identificeret som valide negative resultater af **cobas**[®] 4800-systemet.
10. Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer for prøvetagning, transport, opbevaring og processering. Følg procedurerne i denne indlægsseddel og Brugerassistance til **cobas**[®] 4800-systemet.
11. Tilsætningen af AmpErase-enzym til **cobas**[®] 4800 HPV Master Mix aktiverer den selektive amplifikation af target-DNA. Kontaminering fra reagenser kan dog kun undgås med god laboratoriepraksis og nøje overholdelse af de procedurer, der er angivet i dette pakningsindlæg.
12. Dette produkt må kun anvendes af medarbejdere, som er uddannet i brugen af PCR-teknikker og brugen af **cobas**[®] 4800-systemet.
13. Kun **cobas x** 480-instrumentet og **cobas z** 480-analyseinstrumentet er godkendt til brug sammen med dette produkt. Ingen andre prøveforberedelsesinstrumenter eller PCR-systemer må bruges sammen med dette produkt.
14. På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at fastslå teknologiske forskelle, før der skiftes fra en teknologi til en anden.
15. Effekten fra andre potentielle variable, som f.eks. nervøs fluor, brug af tamponer, brusebad osv., og prøvetagningsvariable er ikke blevet evalueret.
16. Selvom de er sjældne, kan mutationer i de bedst konserverede regioner i det genomiske DNA i human papillomavirus, som er dækket af **cobas**[®] 4800 HPV-testens primære og/eller prober, medføre, at tilstedeværelsen af viralt DNA ikke detekteres.
17. Forekomst af PCR-hæmmere kan medføre falsk-negative eller invalide resultater.
18. Cervikale prøver viser ofte synligt detekterbare niveauer af fuldblod som lyserød eller brun farve. Disse prøver behandles normalt i **cobas**[®] 4800-systemet. Hvis koncentrationerne af fuldblod overstiger 2 % (mørk rød eller brun farve) i Roche Cell Collection Medium eller PreservCyt[®] Solution eller over 4 % i SurePath[™] Preservative Fluid, der er behandlet med **cobas**[®] Sample Prep Buffer, er der risiko for et falsk negativt resultat. Se detaljer i interferensresultaterne.
19. Brug af Replens[®]-vaginalgel er blevet forbundet med falsk-negative resultater i SurePath[™] Preservative Fluid.

20. Brug af vaginale RepHresh®-hygiejneprodukter er blevet forbundet med falsk-negative resultater i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution.
21. Fjernelse af røde blodlegemer fra Roche Cell Collection Medium-, PreservCyt®- eller SurePath™-prøver via behandling med iseddikesyre (GAA) er ikke valideret til brug med **cobas**® 4800 HPV-testen. Enhver brug af GAA-behandlinger med **cobas**® 4800 HPV-testen skal valideres af testlaboratoriet.

KLINISK PERFORMANCE VED BRUG AF KLINISKE PRØVER

Performancesammenligning med en CE-mærket komparator-HPV-test

Klinisk sensitivitet og specificitet for sygdomsstatus ($\geq$ CIN2) blev bestemt for **cobas**® 4800 HPV-testen og en CE-mærket komparator-HPV-test³⁸ i en population af kvinder, som var mindst 21 år gamle, med ASC-US-cytologieresultater, som var fundet ved rutinemæssige screeninger for cervical cancer. Alle tests blev udført med cervikale prøver i PreservCyt® Solution. I alt 1578 personer med et oprindeligt ASC-US-cytologieresultat fik foretaget kolposkopi og havde valide HPV-test- og cervikalbiopsieresultater. Sygdomsstatus for disse personer blev fastslået af et centralt patologivurderingspanel på baggrund af biopsiprøver taget ved kolposkopi. Resultaterne for en ASC-US-population er opsummeret i tabel 4 og viser, at performance for **cobas**® 4800 HPV-testen var sammenlignelig med komparator testen.

Tabel 4
Sammenligning af performance for cobas® 4800 HPV-testen og en CE-mærket komparator-HPV-test ved påvisning af $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3 i ASC-US-populationen

	cobas® 4800 HPV-test		CE-mærket HPV-test	
	Punktestimat	95 % CI	Punktestimat	95 % CI
$\geq$ CIN2				
Sensitivitet (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	87,2 (68/78) ¹	(78,0, 92,9)
Specificitet (%)	70,5 (1056/1498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1056/1485) ²	(68,8, 73,4)
PPV (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
NPV (%)	99,2 (1056/1064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1056/1066)	(98,3, 99,5)
Prævalens (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
$\geq$ CIN3				
Sensitivitet (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Specificitet (%)	69,3 (1053/1517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1062/1517)	(67,7, 72,3)
PPV (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
NPV (%)	99,7 (1061/1064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1062/1066)	(99,0, 99,9)
Prævalens (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

¹ Resultater for to personer med en $\geq$ CIN2-diagnose kunne ikke bestemmes med den CE-mærkede komparator-HPV-test pga. utilstrækkelig mængde som følge af gentagelse af test.

² Resultater for tretten personer med en $<$ CIN2-diagnose kunne ikke bestemmes med den CE-mærkede komparator-HPV-test pga. utilstrækkelig mængde som følge af gentagelse af test.

Hos kvinder $\geq$ 30 år med normal cytologi er risikoen for cervical sygdom ($\geq$ CIN2) 7,29 gange højere med et positivt højrisikoresultat med **cobas**® 4800 HPV-testen end med et negativt **cobas**® 4800 HPV-testresultat. De relative risikoestimer og deres 95 % konfidensintervaller er vist i tabel 5.

Hos kvinder på 30 år og derover kan **cobas**® 4800 HPV-testen anvendes til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotype 16 og 18. Risikoen for cervical sygdom ($\geq$ CIN2) er 13,71 gange højere med et HPV16- og/eller HPV18-positivt **cobas**® 4800 HPV-testresultat end med et negativt resultat, og risikoen er 2,51 gange højere med et HPV16- og/eller HPV18-positivt **cobas**® 4800 HPV-testresultat sammenlignet med et positivt **cobas**® 4800 HPV-testresultat for de 12 øvrige højrisikotyper. I alle tilfælde overstiger den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet 1, hvilket antyder en statistisk højere risiko for at udvikle cervical sygdom med et positivt HPV-testresultat.

Tabel 5
Relativ risiko for cervikal sygdom ($\geq$ CIN2 af central patologivurdering) hos kvinder $\geq$ 30 år med normal cytologi*

HPV-resultat	Estimat af relativ risiko	95 % CI*
Pos vs. Neg	7,29	(3,99, 22,11)
16+/18+ vs. Neg	13,71	(7,31, 41,92)
16+/18+ vs. 12 øvrige HR+	2,51	(1,73, 3,61)
Bemærk! Der er lagt 0,5 til en nulcelle for det estimerede antal sygdomsramte personer i en hvilken som helst af de 1000 bootstrap-prøver		
* 95 % CI er 2,5 og 97,5 percentil af bootstrap-CI baseret på 1000 bootstrap-prøver		

NILM-population ($\geq$ 30 år) – vurdering af performance

For NILM-populationen ($\geq$ 30 år) vises estimer af sensitivitet og specificitet sammen med 95 % CI'er for HR HPV-positiv vs. HR HPV-negativ i tabel 6 for ikke-justerede resultater.

Den ikke-justerede sensitivitet og specificitet for testen for $\geq$ CIN2-histologi var hhv. 83,2 % (109/131) med 95 % CI: 75,9 % til 88,6 % og 60,4 % (2492/4127) med 95 % CI: 58,9 % til 61,9 %. Den ikke-justerede sensitivitet og specificitet for **cobas**[®] HPV-testen for påvisning af $\geq$ CIN3-histologi var hhv. 90,0 % (72/80) med 95 % CI: 81,5 % til 94,8 % og 60,0 % (2506/4178) med 95 % CI: 58,5 % til 61,5 %.

Tabel 6
Performance for cobas[®] 4800 HPV-testen i NILM-populationen ($\geq$ 30 år) (ikke-justerede estimer)

CPR-diagnose	Performance	Estimat	95 % CI
$\geq$ CIN2	Sensitivitet (%)	83,2 (109/131)	(75,9, 88,6)
	Specificitet (%)	60,4 (2492/4127)	(58,9, 61,9)
	PPV (%)	6,3 (109/1744)	(5,8, 6,8)
	NPV (%)	99,1 (2492/2514)	(98,7, 99,4)
	Prævalens (%)	3,1 (131/4258)	(2,6, 3,6)
$\geq$ CIN3	Sensitivitet (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)
	Specificitet (%)	60,0 (2506/4178)	(58,5, 61,5)
	PPV (%)	4,1 (72/1744)	(3,8, 4,5)
	NPV (%)	99,7 (2506/2514)	(99,4, 99,8)
	Prævalens (%)	1,9 (80/4258)	(1,5, 2,3)

Samlet population ($\geq$ 25 år) – Sammenligning af performance for HPV-test vs. cytologi

Klinisk performance for **cobas**[®] HPV-testen og væskebaseret cytologi (PreservCyt[®]) blev bestemt i en population på 40.901 kvinder, der var 25 år eller ældre, uafhængigt af cytologistatus (samlet population). For den samlede population ($\geq$ 25 år) vises estimer af sensitivitet og specificitet for **cobas**[®] HPV-testen vs. cytologi til påvisning af $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3³⁸ i tabel 7. De ikke-justerede sensitiviteter for **cobas**[®] HPV-testen og cytologi til påvisning af $\geq$ CIN2 var hhv. 88,2 % (380/431) med 95 % CI på 84,8-90,9 og 51,5 % (222/431) med CI på 46,8-56,2 %. De ikke-justerede sensitiviteter for **cobas**[®] HPV-testen og cytologi til påvisning af $\geq$ CIN3 var hhv. 92,0 % (252/274) med 95 % CI 88,1-94,6 og 53,3 % (146/274) med CI 47,4-59,1 %. De kontrollbiasjusterede sensitiviteter for **cobas**[®] HPV-testen og cytologi til påvisning af $\geq$ CIN2 var hhv. 90,5 % (36343/40163) med CI på 90,2-90,8 % og 94,1 % (37811/40163) med CI på 93,9-94,4 %.

Tabel 7
Sammenligning af performance for cobas 4800 HPV-testen og cytologi til påvisning af $\geq$ CIN2 og $\geq$ CIN3 i den samlede population ($\geq$ 25 år)

	Cytologi		cobas® HPV-test	
	% (n)	95 % CI	% (n)	95 % CI
$\geq$ CIN2				
Sensitivitet	51,5 (222/431)	(46,8–56,2)	88,2 (380/431)	(84,8–90,9)
Specifцитet	73,4 (5428/7392)	(72,4–74,4)	57,8 (4270/7392)	(56,6–58,9)
PPV	10,2 (222/2186)	(9,3–11,1)	10,9 (380/3502)	(10,4–11,3)
NPV	96,3 (5428/5637)	(95,9–96,6)	98,8 (4270/4321)	(98,5–99,1)
$\geq$ CIN3				
Sensitivitet	53,3 (146/274)	(47,4–59,1)	92,0 (252/274)	(88,1–94,6)
Specifцитet	73,0 (5509/7549)	(72,0–74,0)	56,9 (4299/7549)	(55,8–58,1)
PPV	6,7 (146/2186)	(6,0–7,4)	7,2 (252/3502)	(6,9–7,5)
NPV	97,7 (5509/5637)	(97,4–98,0)	99,5 (4299/4321)	(99,2–99,7)

Detektionsgrænse: PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid

Detektionsgrænsen (LOD) for højrisiko-HPV-genotype HPV16, HPV18 og HPV31 blev fastsat for **cobas®** 4800 HPV-testen. Detektionsgrænserne blev fastsat ved hjælp af 1) plasmider af HPV31, HPV16 og HPV18 i baggrunden af de poolede HPV-negative patientprøver indsamlet i PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid og 2) de HPV-positive cellelinjer SiHa (HPV16) og HeLa (HPV18) i PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid indeholdende HPV-negativ cellelinjebaggrund (HCT-15). Plasmid og cellelinjer blev fortyndet til koncentrationer under, over og på de forventede LOD-niveauer. Mindst 60 bestemmelser blev testet for hvert plasmid- eller cellelinjeniveau i både PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid for hver af 3 reagenslotnumre. Alle tests udført i SurePath™-prøvebaggrunden blev udført med behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer. Detektionsgrænsen er koncentrationen af HPV-DNA i den prøve, som har positive testresultater mindst 95 % af tiden. Tabel 8 og 9 indeholder resultater fra det reagenslotnummer, der medførte den mest konservative (højeste) detektionsgrænse i analysen for henholdsvis PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid.

Tabel 8
Detektionsgrænseniveauer for HPV-typerne 31, 16 og 18 og cellelinjerne SiHa (HPV16) og HeLa (HPV18) i PreservCyt® Solution

HPV-type	Titer (kopier eller celler/ml)	Antal positive/ testede	% positive	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	300	59/61	97 %	89 %	100 %
31	150	49/60	82 %	70 %	90 %
16	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	55/61	90 %	80 %	96 %
18	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	42/61	69 %	56 %	80 %
SiHa (HPV 16)	200	66/66	100 %	95 %	100 %
SiHa (HPV 16)	100	64/65	98 %	92 %	100 %
SiHa (HPV 16)	50	57/60	95 %	86 %	99 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	40	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	20	56/60	93 %	84 %	98 %

Tabel 9
Detektionsgrænse niveauer for HPV-typerne 31, 16 og 18 og cellelinjerne SiHa (HPV16)
og HeLa (HPV18) i SurePath™ Preservative Fluid

HPV-type	Titer (kopier eller celler/ml)	Antal positive/ testede	% positive	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	300	59/59	100 %	94 %	100 %
31	150	54/60	90 %	80 %	96 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	59/60	98 %	91 %	100 %
16	150	40/60	67 %	53 %	78 %
18	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	55/59	93 %	84 %	98 %
SiHa (HPV 16)	400	60/60	100 %	94 %	100 %
SiHa (HPV 16)	200	60/60	100 %	94 %	100 %
SiHa (HPV 16)	100	55/60	92 %	82 %	97 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	40	59/60	98 %	91 %	100 %
HeLa (HPV 18)	20	43/60	72 %	59 %	83 %

Detektionsgrænse: Roche Cell Collection Medium

Fortyndingspaneler af HPV31-plasmid, HPV16- og HPV18-cellelinjer i baggrunden af poolede HPV-negative patientprøver taget med Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution blev testet side om side. Detektionsgrænsen for **cobas**® 4800 HPV-testen var sammenlignelig.

Kontrol af inklusivitet

For at verificere at **cobas**® 4800 HPV-testen er i stand til nøjagtigt at påvise alle højrisiko-HPV-typer, blev detektionsgrænsen (LOD) fastsat (Tabel 10 og 11) for genotyperne 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Sensitiviteten af **cobas**® 4800 HPV-testen for HPV-genotyperne 16, 18 og 31 blev bestemt i detektionsgrænseundersøgelsen, som er beskrevet ovenfor i pakningsindlægget. Kvantificerede plasmidstammer af hver enkelt HPV-genotype blev fortyndet i PreservCyt® Solution eller SurePath™ Preservative Fluid indeholdende HPV-negative HCT-15-celler til nedenstående koncentrationer under, over og på de forventede LOD-niveauer. Et reagenslotnummer blev anvendt til at fremstille mindst 48 bestemmelser for hvert positive niveau i hvert medium. Til test i SurePath™ Preservative Fluid ved hjælp af behandling med **cobas**® Sample Prep Buffer (Tabel 11) blev der udarbejdet baggrundsmateriale fra cervikale prøver indsamlet i SurePath™ Preservative Fluid og testet som 24 bestemmelser, hver med to reagenslotnumre. For hver HPV-type blev den rapporterede detektionsgrænse defineret som den laveste testkoncentration, som havde en positiv hit rate på ≥ 95 % med alle højere koncentrationer, der havde en hit rate på mindst 95 %.

Tabel 10
Oversigt over detektionsgrænse for højrisikogenotyper for cobas® 4800-inklusiveundersøgelse af HPV-genotype
(PreservCyt® Solution)

HPV-DNA-type	Detektionsgrænse (kopier/ml)	Antal positive/testede	Hit rate	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
33	190	46/48	96 %	86 %	99 %
35	480	48/48	100 %	93 %	100 %
39	80	48/48	100 %	93 %	100 %
45	190	46/48	96 %	86 %	99 %
51	100	46/48	96 %	86 %	99 %
52	2400	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1400	48/48	100 %	93 %	100 %
58	480	47/48	98 %	89 %	100 %
59	190	46/48	96 %	86 %	99 %
66	640	48/48	100 %	93 %	100 %
68	450	48/48	100 %	93 %	100 %

Tabel 11
Oversigt over detektionsgrænse for højrisikogenotyper for cobas® 4800-inklusiveundersøgelse af HPV-genotype
(SurePath™ Preservative Fluid)

HPV-DNA-type	Detektionsgrænse (kopier/ml)	Antal positive/testede	Hit rate	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
33	300	48/48	100 %	93 %	100 %
35	600	47/48	100 %	89 %	100 %
39	150	48/48	100 %	93 %	100 %
45	300	48/48	100 %	93 %	100 %
51	600	46/48	96 %	86 %	99 %
52	4800	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1200	46/48	96 %	86 %	99 %
58	600	48/48	100 %	93 %	100 %
59	600	48/48	100 %	93 %	100 %
66	1200	48/48	100 %	93 %	100 %
68	300	48/48	100 %	93 %	100 %

Præcision: PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid

In-house præcision blev undersøgt ved hjælp af panelmedlemmer, som var forberedt for detektionsgrænseundersøgelsen, som er beskrevet i dette pakningsindlæg. Der blev anvendt niveauer på og over detektionsgrænsen til præcisionsanalysen. Panelerne blev forberedt ved at tilsætte plasmider af HPV31, HPV16 og HPV18 til baggrunden af poolede HPV-negative patientprøver indsamlet i PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid. Alle tests udført i SurePath™-prøvebaggrunden blev udført med behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer.

De positive hit rates for panelmedlemmer (PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid) på og over detektionsgrænsen vises i henholdsvis Tabel 12 og 13. Hit rates lå på over 95 % for alle plasmidpanelniveauer. Variansen i Ct-værdien for testen blev analyseret, og bidraget fra reagenslotnummer-, system-, kørsel-til-kørsel- og tilfældige faktorer inden for den enkelte kørsel blev beregnet og er opsummeret i Tabel 14 for PreservCyt® Solution og i Tabel 15 for SurePath™ Preservative Fluid. Tabel 16 viser Ct-værdien SD og CV i % for variationskomponenter i PreservCyt® Solution. Tabel 17 viser Ct-værdien SD og CV i % for variationskomponenter i SurePath™ Preservative Fluid.

Tabel 12
Oversigt over hit rates for cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
på eller over detektionsgrænsen (i PreservCyt® Solution)

Target	Panel-niveau	Koncentration (kopier eller celler/ml)	Ant. test	Ant. pos.	Hit rate	95 % KI for hit rate	
						Nedre	Øvre
HPV31	> LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	187	184	98 %	95 %	100 %
HPV16	> LOD	1.500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
HPV18	> LOD	1.500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %

Tabel 13
Oversigt over hit rates for cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
på eller over detektionsgrænsen (i SurePath™ Preservative Fluid)

Target	Panel-niveau	Koncentration (kopier eller celler/ml)	Ant. test	Ant. pos.	Hit rate	95 % KI for hit rate	
						Nedre	Øvre
HPV31	> LOD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	150	180	175	97 %	94 %	99 %
HPV16	> LOD	600	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
HPV18	> LOD	1.500	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	180	180	100 %	98 %	100 %

Tabel 14
Analyse af Ct-værdi-varianskomponenter for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
forberedt i PreservCyt® Solution

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	Varianskomponenter/procentvis bidrag				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				17 %	0 %	49 %	35 %	100 %
	= LOD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
				11 %	0 %	18 %	71 %	100 %
HPV18	> LOD	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				16 %	0 %	58 %	26 %	100 %
	= LOD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
				10 %	0 %	19 %	71 %	100 %
HPV31	> LOD	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				1 %	1 %	35 %	63 %	100 %
	= LOD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				3 %	0 %	24 %	73 %	100 %

Tabel 15
Analyse af Ct-værdi-varianskomponenter for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
forberedt i SurePath™ Preservative Fluid

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	Varianskomponenter/procentvis bidrag				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				7 %	0 %	18 %	75 %	100 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
				0 %	0 %	22 %	78 %	100 %
HPV18	> LOD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				5 %	0 %	58 %	36 %	100 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
				0 %	0 %	40 %	60 %	100 %
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				0 %	0 %	20 %	80 %	100 %
	= LOD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				3 %	2 %	5 %	90 %	100 %

Tabel 16
Analyse af Ct-værdien SD og CV i % for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
forberedt i PreservCyt® Solution

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	SD-komponenter/CV i %				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				0,50 %	0,00 %	0,90 %	0,80 %	1,30 %
	= LOD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
				0,40 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,30 %
HPV18	> LOD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				0,60 %	0,00 %	1,10 %	0,70 %	1,40 %
	= LOD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
				0,40 %	0,00 %	0,60 %	1,10 %	1,30 %
HPV31	> LOD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				0,10 %	0,10 %	0,90 %	1,20 %	1,50 %
	= LOD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				0,40 %	0,00 %	1,10 %	1,90 %	2,20 %

Tabel 17
Analyse af Ct-værdien SD og CV i % for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse
forberedt i SurePath™ Preservative Fluid

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	SD-komponenter/CV i %				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				0,30 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,20 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				0,00 %	0,00 %	0,80 %	1,50 %	1,70 %
HPV18	> LOD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				0,30 %	0,00 %	1,00 %	0,70 %	1,20 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				0,00 %	0,00 %	1,00 %	1,20 %	1,60 %
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				0,00 %	0,10 %	0,80 %	1,70 %	1,90 %
	= LOD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				0,40 %	0,30 %	0,50 %	2,20 %	2,30 %

Præcision: Roche Cell Collection Medium

Panelerne blev forberedt ved at tilsætte HPV16-cellelinje-DNA og HPV18-cellelinje-DNA til en baggrund af poolede HPV-negative patientprøver taget med Roche Cell Collection Medium på og over detektionsgrænsen. Test af paneler, der er forberedt i Roche Cell Collection Medium, påviste en præcision, der er sammenlignelig med præcisionen med paneler, der er forberedt i PreservCyt® Solution.

Analytisk specificitet

Et panel af bakterier, svampe og vira, herunder dem, der almindeligvis findes i det kvindelige urogenitale system, samt en række human papillomavirustyper, som er klassificeret som havende lav eller ukendt risiko, blev testet med **cobas®** 4800 HPV-testen for at vurdere den analytiske specificitet. Organismerne i Tabel 18 blev tilsat i høje koncentrationer ($\geq 1 \times 10^3$ enheder/reaktion) til HPV-negative PreservCyt® Solution-prøvebaggrund og til HPV-negative PreservCyt® Solution-prøver beriget med HPV 31-, HPV16- og HPV18-plasmid-DNA ved 3 gange detektionsgrænsen. Organismer markeret med en stjerne blev også testet i SurePath™ Preservative Fluid-prøvebaggrund under samme betingelser. Organismer med dobbelt stjerne blev kun testet i SurePath™-prøvebaggrunden. Alle tests udført i SurePath™-prøvebaggrunden blev udført med behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer. Resultaterne indikerede, at ingen af disse organismer påvirkede påvisningen af HPV31-, HPV16- og HPV18-plasmid-DNA eller gav falsk-positive resultater i den HPV-negative prøve.

Tabel 18
Mikroorganismer, som er testet for analytisk specificitet

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Acinetobacter calcaceticus</i>	Hepatitis B-virus (HBV)	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	Herpes simplex-virus 1*	<i>Streptococcus faecalis</i> **
<i>Acinetobacter sp. genospecies 3</i>	Herpes simplex-virus 2*	<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Actinomyces israelii</i>	Human immundefektvirus (HIV-1)	<i>Streptococcus sanguis</i>
Adenovirus*	<i>Kingella kingae</i>	SV40
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae ss ozaenae</i> *	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> *	<i>Trichomonas vaginalis</i> *
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Bacteroides caccae</i> **	<i>Lactobacillus delbrueckii s. lactis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> *	<i>Legionella pneumophila</i>	HPV 6*
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	HPV 11*
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mobiluncus curtisii s. curtisii</i>	HPV 26*
<i>Candida albicans</i> *	<i>Moraxella osloensis</i>	HPV 30**
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	<i>Morganella morganii</i>	HPV 34**
<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	HPV 40
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	HPV 42
<i>Clostridium adolescentis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HPV 53**
<i>Clostridium beijerinckii</i> **	<i>Mycoplasma hominis</i>	HPV 54
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	HPV 55B
<i>Corynebacterium genitalium</i> **	<i>Neisseria meningitidis, serogruppe A</i>	HPV 61
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	HPV 62
Cytomegalovirus*	<i>Pediococcus acidilactici</i>	HPV 64
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> *	HPV 67*
<i>Enterobacter aerogenes</i> **	<i>Propionibacterium acnes</i>	HPV 69*
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i> *	HPV 70*
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	HPV 71
<i>Enterococcus faecium</i> *	<i>Providencia stuartii</i>	HPV 72
Epstein Barr-virus*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	HPV 73*
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i> **	HPV 81
<i>Escherichia coli</i> *	<i>Ruminococcus productus</i>	HPV 82*
<i>Ewingella americana</i>	<i>Salmonella minnesota</i>	HPV 83
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Serratia marcescens</i>	HPV 84
<i>Fusobacterium varium</i> **	<i>Staphylococcus aureus</i> *	HPV 85**
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	HPV 89 (CP6108)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-

*Testet i såvel PreservCyt®- som SurePath™-prøvebaggrund

**Kun testet i SurePath™-prøvebaggrund

Interfererende stoffer

HPV-positive og HPV-negative cervikale prøver samt planlagte prøver blev anvendt til at vurdere effekten af endogene og eksogene interfererende stoffer, som potentielt kunne findes i cervikale prøver. De testmaterialer, der blev anvendt i disse undersøgelser, er beskrevet i Tabel 19. Koncentrationen af testede endogene og eksogene stoffer repræsenterer betingelser, som kan forekomme under prøvetagning

Fuldblod, PBMC'er (Peripheral Blood Mononuclear Cells, mononukleære celler fra perifert blod) og cervical mucus blev testet som potentielle endogene interfererende stoffer, som kan findes i cervikale prøver. Alle tests udført i SurePath™-prøvebaggrunden blev udført med behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer. Niveauerne for hvert enkelt testet interfererende stof og performanceobservationer er beskrevet i Tabel 20. På ingen testede niveauer blev der observeret nogen interferens for PBMC eller cervical mucus. Fuldblod viste ingen interferens, når det fandtes i synligt påviselige mængder på op til 2 % i Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution. Fuldblod viste ingen interferens, når det fandtes i synligt påviselige mængder på op til 4 % i SurePath™ Preservative Fluid.

Tabel 19
Beskrivelser af interferenstestprøver

Prøvetype	Beskrivelse
HPV-positive cervikale prøver	10 individuelle HPV-positive PreservCyt® Solution-prøver blev afmålt til test med og uden endogene interfererende stoffer
HPV-negative cervikale prøver	10 individuelle HPV-negative PreservCyt® Solution-prøver blev afmålt til test med og uden endogene interfererende stoffer
Planlagte HPV-positive cervikale prøver	HPV-positiv (kanal 1) PreservCyt® Solution-prøver blev fortyndet med HPV-negativ prøve til et omtrentligt niveau på 3 x detektionsgrænsen. HPV-type 16- (kanal 2) og 18- (kanal 3) plasmider blev tilsat ved ~ 3 x detektionsgrænsen. HPV31-plasmid, HPV16-cellelinje-DNA og HPV18-cellelinje-DNA blev tilføjet ved ~ 3X LOD til HPV-negative prøver taget med Roche Cell Collection Medium.
Pools med PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid ved 3 x detektionsgrænsen	HPV-type 31-, 16- og 18-plasmider blev hver for sig fortyndet til 3 x detektionsgrænsen i pools med negative PreservCyt® Solution- og SurePath™ Preservative Fluid-prøver.

Tabel 20
Resultater af interferenstest med endogene interfererende stoffer

Testet interfererende stof	Testede koncentrationer	Observeret interferens	
		PreservCyt®	SurePath™
Fuldblod	1 %, 1,5 %, 2 %, 3 %, 4 %, 6 %, 8 % v/v	Over 2 %	Over 4 %
PBMC	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ celler/ml	Ingen	Ingen
Cervikal mucus	Mucus indsamlet via cervikal standardrengøringsprocedure	Ingen	Ingen

18 ikke-receptpligtige hygiejneprodukter til kvinder og svangerskabsforebyggende produkter blev testet som potentielt interfererende stoffer. De testede typer af potentielt interfererende stoffer og performanceobservationer i Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution og SurePath™ Preservative Fluid 3 x detektionsgrænsen er beskrevet i tabel 21.

Tabel 21
Resultater af interferenstest med eksogene interfererende stoffer

Beskrivelse af interfererende stof	Observeret interferens
Svangerskabsforebyggende gel, skum	Ingen
Vaginale smøremidler	*Ja
Vaginalsæbe	Ingen
Anti-svampemidler indeholdende 1 % clotrimazol, phenazopyridin-hydrochlorid, 1 % hydrocortison, 2 % miconazolnitrat, 6,5 % tioconazolsalve, 20 % benzocain	Ingen

* Replens® (gel mod topisk tørhed) gav negative resultater ved bestemmelser af poolen med SurePath™ Preservative Fluid ved 3 x detektionsgrænsen. Denne interferens blev også registreret, hvis SurePath™-materialet blev behandlet med **cobas®** Sample Prep Buffer. Vaginale RepHresh®-hygiejneprodukter gav negative resultater ved bestemmelser af poolen med Roche Cell Collection Medium og PreservCyt® Solution ved 3 x detektionsgrænsen.

Holdbarhed af SurePath™-prøver ved 2-30 °C i 6 uger ved hjælp af behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer

Tre SurePath™ HP-negative prøvopools blev beriget med HPV Type 51 positivt SurePath™-prøvemateriale for at producere positive, høje positive og lave positive prøvopools. Den lave positive pool var ved ~detektionsgrænsen (LOD) for testen på dag 0 før behandling med **cobas®** Sample Prep Buffer. Disse pools blev opbevaret ved 32 °C og testet ved intervaller på op til 6 uger. Poolede materialer blev behandlet for at reversere matrix-inducerede krydsbindinger efterfulgt af analyse med **cobas®** 4800 HPV-testen ved hvert tidspunkt. Alle tre pools bibeholdt Ct-gennemsnit under den kliniske cutoff-værdi for HPV-type 51 (40,0 for kanal 1) under opbevaringsperioden på 6 uger (se tabel 22).

Tabel 22
Holdbarhedsresultater for SurePath™-prøver for 6 uger med behandling ved hjælp af cobas® Sample Prep Buffer

SurePath™-pools	Gennemsnitlige Ct-værdier*				
	Dag 0	Uge 1	Uge 3	Uge 4	Uge 6
Høj positiv	28,7	30,1	30,3	30,6	31,1
Positiv	32,9	33,5	34,1	33,9	34,6
Lav positiv (~LOD)	36,9	37,9	38,0	38,8	38,7

*Lav positive tidspunkter testet som 40 bestemmelser, positive tidspunkter som 30 bestemmelser, høj positive tidspunkter som 20 bestemmelser

Korrelation af resultater fra selvindsamlede prøver ved brug af FLOQSwab® 552C.80 og prøver indsamlet af klinisk personale

Der blev foretaget en sammenligning af resultater fra selvindsamlede vaginale prøver og cervikale prøver, der er indsamlet af klinisk personale, ved hjælp af parrede prøver fra 744 screeningsejende kvinder.

Hver af kvinderne indsamlede først sin prøve ved hjælp af en FLOQSwab® 552C.80 (Copan, Italien), der blev opløst i Roche Cell Collection Medium eller PreservCyt® Solution efter prøvetagningen. Der blev indsamlet en anden prøve af klinisk personale ved det samme besøg ved hjælp af standardplejeprotokollen. Den prøve, der blev indsamlet af klinisk personale, blev opløst i den samme medietype som den selvindsamlede prøve.

Frekvensen for invalide resultater for resultater fra selvindsamlede prøver og prøver indsamlet af klinisk personale var hhv. 4,6 % og 0,3 %. Der blev brugt i alt 708 valide parrede resultater til korrelationsanalyse. Prøver, der var positive for nogen af de 14 højrisiko-HPV-genotyper, der blev detekteret med testen (HPV-HR), blev anset for at være positive; prøver med negative resultater for alle de 14 højrisiko-HPV-genotyper, der blev detekteret med testen, blev anset for at være negative.

Korrelationsresultaterne samt beregnede positive, negative og overordnede procentoverensstemmelser sammen med 95 % konfidensintervaller er vist i Tabel 23.

Tabel 23
Korrelation af resultater for selvindsamlede vaginale prøver ved hjælp af FLOQSwab® 552C.80, og cervikale prøver, der er indsamlet af klinisk personale

		Cervikal prøve, der er indsamlet af klinisk personale 14 HR-resultat		I alt
		Positiv	Negativ	
Selvindsamlet vaginal prøve ved hjælp af FLOQSwab® 552C.80 14 HR-resultat	Positiv	161	48	209
	Negativ	22	477	509
I alt		183	525	708

	Resultat (%)	95 %-konfidensinterval
Positiv procentoverensstemmelse	88,0 %	82,5-91,9 %
Negativ procentoverensstemmelse	90,8 %	88,1-93,0 %
Overordnet procentoverensstemmelse	90,1 %	87,7-92,1 %

Korrelation af resultater fra selvindsamlede prøver ved brug af Evalyn® Brush og prøver indsamlet af klinisk personale

Der blev foretaget en sammenligning af resultater fra selvindsamlede vaginale prøver og cervikale prøver, der er indsamlet af klinisk personale, ved hjælp af parrede prøver fra 784 screeningsegne kvinder.

Hver af kvinderne indsamlede først sin prøve ved brug af en Evalyn® Brush (Rovers, Holland), der blev opløst i Roche Cell Collection Medium eller PreservCyt® Solution efter prøvetagningen. Der blev indsamlet en anden prøve af klinisk personale ved det samme besøg ved hjælp af standardplejeprotokollen. Den prøve, der blev indsamlet af klinisk personale, blev opløst i den samme medietype som den selvindsamlede prøve. Frekvensen for invalide resultater for resultater fra selvindsamlede prøver og prøver indsamlet af klinisk personale var hhv. 4,7 % og 0,4 %. Der blev brugt i alt 742 valide parrede resultater til korrelationsanalyse. Prøver, der var positive for nogen af de 14 højrisiko-HPV-genotyper, der blev detekteret med testen (HPV-HR), blev anset for at være positive; prøver med negative resultater for alle de 14 højrisiko-HPV-genotyper, der blev detekteret med testen, blev anset for at være negative.

Korrelationsresultaterne samt beregnede positive, negative og overordnede procentoverensstemmelser sammen med 95 % konfidensintervaller er vist i Tabel 24.

Tabel 24

Korrelation af resultater fra selvindsamlede vaginale prøver ved brug af Evalyn® Brush og cervikale prøver, der er indsamlet af klinisk personale

		Cervikal prøve, der er indsamlet af klinisk personale 14 HR-resultat		I alt
		Positiv	Negativ	
Selvindsamlet vaginal prøve ved brug af Evalyn® Brush 14 HR-resultat	Positiv	195	37	232
	Negativ	25	485	510
I alt		220	522	742

	Resultat (%)	95 %-konfidensinterval
Positiv procentoverensstemmelse	88,6 %	83,8-92,2 %
Negativ procentoverensstemmelse	92,9 %	90,4-94,8 %
Overordnet procentoverensstemmelse	91,6 %	89,4-93,4 %

REFERENCER

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**, S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**:3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**:244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**:518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;**191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**; 42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;**190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1;**191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;**195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001;**358(9295)**:1782-1783.
22. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**:1095-1101.
23. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. 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**:687,697, W214-5.
24. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
25. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
26. Birch, D.E., et al. 1996. The use of a thermally activated DNA polymerase PCR gives improved specificity, sensitivity and product yield without additives or extra process steps. *Nature*. Vol 381, No **6581**:445-446.
27. Meng, Q., et al. 2001. Automated Multiplex Assay System for Simultaneous Detection of Hepatitis B Virus DNA, Hepatitis C Virus RNA, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA. *J Clin Microbiol*. Vol 39, No **8**:2937-2945.
28. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. **93**:125-128.

29. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
30. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
31. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
33. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
34. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* **101**:475-487.
35. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst.* **97**:1072-1079.
36. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**: 346-355.
37. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**: 342-362.
38. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA(Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011 Mar;**135(3)**:468-475.

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 21.0 04/2022	Afsnittet Tilsigtet brug er opdateret til at inkludere selvindsamlede prøver. Afsnittet Advarsler og forholdsregler er opdateret til at angive, at selvindsamlede prøver skal opløses i medie efter prøvetagning. Der er tilføjet oplysninger om prøvetagningsenhed i afsnittet Nødvendige, men ikke medfølgende materialer. Afsnittet Udtagning, transport og opbevaring af prøver er opdateret med oplysninger om selvindsamlede prøver. Der er tilføjet opløsningsinstruktioner for selvindsamlede prøver i afsnittet Brugsanvisning. Afsnittet Begrænsninger ved procedurerne er opdateret med validerede prøvetyper til testen. Afsnittet Klinisk performance ved brug af kliniske prøver er opdateret med performance-data angående data for selvindsamlede prøver. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.
Doc Rev. 22.0 11/2022	Der er tilføjet oplysninger om prøvetagningsenhed i afsnittet Nødvendige, men ikke medfølgende materialer. Afsnittet Udtagning, transport og opbevaring af prøver er opdateret med oplysninger om selvindsamlede prøver. Der er tilføjet opløsningsinstruktioner for selvindsamlede prøver ved brug af Evalyn Brush, og de validerede prøvetyper er opdateret i afsnittet Brugsanvisning. Afsnittet Begrænsninger ved procedurerne er opdateret med validerede prøvetyper til testen. Afsnittet Klinisk performance ved brug af kliniske prøver er opdateret med performance-data for selvindsamlede prøver ved brug af Evalyn Brush. Afsnittet Varemærker og patenter er opdateret, herunder også linket. Formateringen er rettet flere steder i dokumentet efter behov. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.

Du kan finde rapporten med oversigten over sikkerhed og performance ved hjælp af følgende link:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance):
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent og importør



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemærker og patenter

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

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.

11/2022

Doc Rev. 22.0

(05641225001-24ENGL)

05641225001-21



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Følgende symboler er nu i anvendelse på etiketter til Roche PCR diagnostiske produkter.

Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Udstyr, der ikke er til patientnær test	QS IU/PCR	QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
	Hjælpesoftware		Udstyr, der ikke er til selvtest	SN	Serienummer
Assigned Range [copies/mL]	Tildelt interval (kopier/mL)		Distributør (Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet)	Site	Sted
Assigned Range [IU/mL]	Tildelt interval (IE/mL)		Må ikke genbruges	Procedure Standard	Standardprocedure
EC REP	Autoriseret repræsentant i EF		Kvinder	STERILE EO	Steriliseret med ethylenoxid
	Barkodedataark		Kun til evaluering af IVD-performance		Opbevares mørkt
LOT	Batchkode	GTIN	Global Trade Item Number		Temperaturbegrænsning
	Biologisk fare		Importør		Testdefinitionsfil
REF	Katalognummer	IVD	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik		Denne side op
	CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	LLR	Nedre grænse for tildelt interval	Procedure UltraSensitive	Ultrasensitive-procedure
Collect Date	Prøvetagningsdato		Mænd	UDI	Unik udstyrsidentifikation
	Se brugsanvisning		Producent	ULR	Øvre grænse for tildelt interval
	Indeholder tilstrækkeligt til $<n>$ tests	CONTROL -	Negativ kontrol	Urine Fill Line	Urinpåfyldningslinje
CONTENT	Indhold i pakning		Usteril	Rx Only	Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
CONTROL	Kontrol		Patientnavn		Sidste anvendelsesdato
	Fremstillingsdato		Patientnummer		
	Udstyr til patientnær test		Riv her		
	Udstyr til selvtest	CONTROL +	Positiv kontrol		
		QS copies / PCR	QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.		