

DESTINAT DIAGNOSTICĂRII *IN VITRO*.

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

**NOTIFICARE:** Achiziția acestui produs îi permite cumpărătorului să îl utilizeze pentru amplificarea și detecția secvențelor de acid nucleic prin reacție în lanț a polimerazei (PCR) și pentru procese conexe de diagnosticare de uz uman *in vitro*. Prin prezenta nu se acordă drepturi de licență pentru brevet sau de alt tip, altele decât dreptul de utilizare derivat din achiziția produsului.

## UTILIZARE PRECONIZATĂ

Testul cobas<sup>®</sup> 4800 Human Papillomavirus (HPV) Test este un test calitativ de detecție *in vitro* a papilomavirusului uman. Testul utilizează amplificarea ADN-țintă prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) și hibridizarea acizilor nucleici pentru detecția a 14 tipuri de HPV cu grad ridicat de risc printr-o singură analiză. Specific, testul identifică HPV16 și HPV18 concomitent cu detectarea celorlalte tipuri cu grad ridicat de risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68), dacă sunt la niveluri de infectare relevante clinic. Probele sunt limitate la celule cervicale recoltate în mediu de prelevare de celule Roche (Roche Molecular Systems, Inc.), soluție PreservCyt<sup>®</sup> (Hologic Corp.) și conservant lichid SurePath<sup>™</sup> (BD Diagnostics-TriPath).

Indicațiile de utilizare pentru testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV sunt:

- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV este indicat pentru utilizarea în screeningul pacientelor cu rezultate citologice cervicale cu ASC-US (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată), în vederea determinării necesității trimeriei pentru colposcopie.
- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV este indicat pentru utilizarea în screeningul pacientelor cu rezultate citologice cervicale cu ASC-US în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.
- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV este indicat pentru utilizare împreună cu rezultatele citologice cervicale, în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc.
- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV este indicat pentru utilizare împreună cu rezultatele citologice cervicale, în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.
- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV Test este indicat pentru utilizare ca test de screening primar de primă linie pentru identificarea femeilor cu risc potențial ridicat de cancer de col uterin sau cu grad avansat de cancer prezent.
- Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV este indicat pentru utilizare ca test de screening primar de primă linie, în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.

Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV poate fi utilizat și pentru probele vaginale autoprolevate conform instrucțiunilor primite de la un profesionist din domeniul sănătății, prelevate în Roche Cell Collection Medium sau în soluție PreservCyt<sup>®</sup>.

Împreună cu analiza de către medic a istoricului citologic, a altor factori de risc și a ghidurilor profesionale, testul cobas<sup>®</sup> HPV poate fi utilizat pentru a ghida gestionarea pacientului. Rezultatele testului cobas<sup>®</sup> HPV nu sunt concepute pentru a împiedica pacientele să recurgă la colposcopie.

## REZUMATUL ȘI EXPLICAREA TESTULUI

Infecția persistentă cu papilomavirusul uman (HPV) cauzează cancere de col uterin și a precursorului acestora, neoplasmul intraepitelial cervical (CIN)<sup>1-3</sup>. La nivel mondial, s-a constatat că prezența HPV a fost implicată în peste 99% din cancerele de col uterin<sup>3</sup>. HPV este un virus de mici dimensiuni, fără pericapsidă, cu ADN bicatenar, cu un genom compus din aproximativ 8000 de nucleotide. Există peste 118 tipuri diferite de HPV<sup>4, 5</sup>, din care aproximativ 40 de tipuri de HPV diferite pot infecta mucoasa anogenitală umană<sup>6, 7</sup>. Cu toate acestea, se consideră că doar un subset de 13-18 tipuri prezintă risc ridicat de evoluție spre cancer de col uterin și leziuni precursore acestuia<sup>3, 8-13</sup>. În cadrul unei analize a datelor provenite dintr-un studiu multicentric cu cazuri controlate efectuat de Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC), cotientul de probabilitate total (OR/Odds Ratio) pentru cancer de col uterin în conjuncție cu infecție cu HPV a fost de 158,2 când analiza a fost restrânsă la studii efectuate cu tehnici de detecție a HPV corect validate<sup>12</sup>. În cadrul acestui studiu, cotientul de probabilitate a cancerului de col uterin a variat între 109 și 276, în cadrul unor studii efectuate în diferite regiuni ale lumii<sup>12</sup>.

Deși infecția persistentă cu HPV cu grad ridicat de risc (HR) este o cauză necesară a cancerului de col uterin și a leziunilor precursore acestuia, doar un procentaj redus dintre infecții progresează până la acest stadiu clinic. Infecția transmisibilă sexual cu HPV este extrem de comună, ponderea estimată a femeilor expuse, la un moment dat, la HPV fiind de până la 75%<sup>14</sup>. Totuși, peste 90% din femeile infectate vor prezenta un răspuns imun eficient, care, în 6-24 luni, duce la eradicarea infecției, fără efecte pe termen lung asupra stării lor de sănătate<sup>15-20</sup>. Infecția cu orice tip de HPV poate cauza neoplasm intraepitelial cervical (CIN), deși, de regulă, acesta dispare odată cu vindecarea infecției cu HPV<sup>21</sup>.

În țările dezvoltate, cu programe de screening pentru cancerul de col uterin, testul Babeș-Papanicolau se utilizează de la mijlocul anilor 1950 ca principal instrument de detectare precoce a precursorilor cancerului de col uterin. Deși rata mortalității cauzate de cancerul de col uterin a scăzut dramatic în respectivele țări, testul Babeș-Papanicolau necesită interpretare efectuată de citopatologi excelent instruiți și este un test relativ imprecis, cu rată ridicată a rezultatelor fals negative. Anomaliile citologice observate la testul Babeș-Papanicolau se datorează, în principal, infecțiilor cu HPV. Cu toate acestea, rezultate fals pozitive pot să rezulte din diverse variații de natură inflamatorie sau rezultate din procesul de prelevare. Triajul anomaliilor rezultate din testul Babeș-Papanicolau implică testarea repetată, colposcopia și biopsia. O leziune de grad ridicat, confirmată histologic, necesită rezecția sa chirurgicală pentru prevenția dezvoltării unei forme invazive de cancer de col uterin.

Papilomavirusul este extrem de dificil de cultivat *in vitro*, și nu toți pacienții infectați cu HPV prezintă un răspuns imun al anticorpilor demonstrabil. Testarea PCR a acizilor nucleici (ADN) este o metodă neinvazivă de determinare a prezenței unei infecții cu HPV la nivelul colului uterin. Implementarea testării ADN pentru HPV a sporit eficiența programelor de screening pentru cancer de col uterin prin detectarea precoce a leziunilor cu grad ridicat de risc la femei de peste 30 de ani, cu citologie NILM și prin reducerea necesității unor colposcopii inutile și a tratamentului la paciente de peste 21 de ani cu citologie ASC-US. În plus, sensibilitatea superioară a testării pentru HPV față de testele Babeș-Papanicolau în detectarea cancerelor în stadii avansate în populația analizată este bine documentată<sup>22, 23</sup>. Grație sensibilității superioare demonstrate, testarea ADN-ului HPV ca test de screening primar de primă linie a fost propusă și adoptată în unele programe de screening.

## PRINCIPIILE PROCEDURII

Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV se bazează pe două procese majore: (1) prepararea automată a probelor pentru extracție simultană a ADN-ului HPV și celular; (2) amplificarea PCR<sup>24</sup> a secvențelor ADN-țintă utilizând atât HPV și perechi de primeri specifici pentru beta-globină, cât și detecția în timp real cu sonde de detecție marcate fluorescente specifice pentru HPV scindat și oligonucleotidele specifice beta-globinei. Extracția, amplificarea și detecția concomitente ale beta-globinei cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV monitorizează întregul proces de testare.

Reactivul Master Mix pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV conține perechi de primeri și sonde specifice pentru cele 14 tipuri de HPV cu grad ridicat de risc și ADN-ul beta-globinei. Detectarea ADN-ului amplificat (amplicon) se efectuează în timpul ciclului termic, cu sondele oligonucleotidice etichetate cu patru coloranți fluorescenți diferiți. Semnalul amplificat pentru douăsprezece tipuri de HPV cu grad ridicat de risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68) se detectează cu același colorant fluorescent, în timp ce semnalele pentru HPV16, HPV18 și beta-globină sunt detectate cu colorantul fluorescent specific fiecăruia.

### Prepararea probei

Prepararea probei pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV este automatizată, cu ajutorul aparatului **cobas**<sup>®</sup> x 480. Probele de frotiu cervical recoltate în Roche Cell Collection Medium, soluție PreservCyt<sup>®</sup> sau SurePath<sup>™</sup> Preservative Fluid sunt supuse procesului de digestie în condiții de denaturare la temperaturi ridicate și apoi lizate în prezența unui reactiv caotroptic. Acizii nucleici ai HPV eliberați împreună cu ADN-ul pentru beta-globină în calitate de control al procesului sunt purificați prin absorbție pe particule de sticlă magnetice, spălați și apoi separați de respectivele particule, ca pregătire pentru amplificarea și detecția PCR.

### Amplificarea PCR

#### Selecția țintei

Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV utilizează primeri pentru definirea unei secvențe de aproximativ 200 de nucleotide în regiunea polimorfă L1 a genomului HPV. Grupul de primeri HPV din Master Mix este conceput pentru amplificarea ADN-ului HPV pentru 14 tipuri cu grad ridicat de risc (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68)<sup>3, 8-13, 25</sup>. Sondele oligonucleotidice cu fluorescență se leagă de regiunile polimorfe ale secvenței definite de respectivii primeri.

O pereche suplimentară de primeri și o sondă vizează gena beta-globinei umane (amplicon 330 bp), asigurând controlul procesului.

#### Amplificarea țintei

ADN-polimeraza EagleZ05<sup>26</sup>, o versiune modificată chimic a ADN-polimerazei *Thermus species* Z05<sup>27</sup>, se utilizează pentru amplificarea în regim „hot start” a țintelor HPV și a controlului cu beta-globină. Mai întâi, amestecul de reacție PCR este încălzit în vederea activării ADN-polimerazei EagleZ05, a denaturării ADN-ului viral și genomic și a expunerii secvențelor țintă ale primerului. Pe măsură ce amestecul se răcește, primerii din amonte și aval se leagă de secvențele ADN țintă. ADN-polimeraza EagleZ05 extinde, în prezența ionilor metalici bivalenți și a dNTP excedentare, primerii, sintetizându-se, astfel, o a doua catenă de ADN. Astfel se finalizează primul ciclu PCR, obținându-se o copie a ADN-ului bicatenar din regiunea țintă a genomului HPV și a genei beta-globinei. ADN-polimeraza extinde primerii legați împreună cu șabloanele țintă, producând o moleculă de ADN țintă bicatenar al HPV cu aproximativ 200 de perechi de baze sau o moleculă de ADN al beta-globinei cu 330 de perechi de baze, denumită amplicon. Acest proces se repetă pe parcursul mai multor cicluri, din fiecare rezultând o dublare a cantității de ADN al ampliconului. Amplificarea are loc doar în regiunea genomului HPV și/sau a genei beta-globinei, între perechile corespunzătoare de primeri. Nu se amplifică integral genomul în cauză.

#### Detecție automată în timp real

Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV utilizează tehnologie PCR în timp real<sup>29, 30</sup>. Fiecare sondă oligonucleotidică din reacție este etichetată cu un colorant fluorescent cu rol de raportor și cu o moleculă blocantă care blochează emisiile fluorescente ale colorantului într-o sondă intactă. Pe măsură ce avansează amplificarea, probele complementare față de amplicon se leagă de secvențele de ADN monocatenar specifice și sunt scindate de activitatea 5'-3' nucleazică a ADN-polimerazei EagleZ05. După ce colorantul raportor este separat de molecula blocantă prin activitatea nucleazică, acesta emite fluorescență cu o lungime de undă caracteristică în urma excitației în spectrul luminos adecvat. Această lungime de undă caracteristică fiecărui colorant permite măsurarea independentă a ampliconilor HPV16, HPV18, a altor ampliconi HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68) și a controlului cu beta-globină, deoarece sondele specifice secvențelor respective sunt marcate cu coloranți diferiți.

#### Amplificarea selectivă

Amplificarea selectivă a acizilor nucleici țintă din probă cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV se realizează cu ajutorul enzimei AmpErase (uracil-N-glicozilază) și al dezoxiuridinei trifosfat (dUTP). Enzima AmpErase recunoaște și catalizează distrugerea lanțurilor de ADN ce conțin dezoxiuridină<sup>28</sup>, însă nu și ADN-ul ce conține dezoxitimidină. Dezoxiuridina nu este prezentă în ADN în mod natural, însă este mereu prezentă în amplicon din cauza utilizării dezoxiuridinei trifosfat în locul timidinei trifosfat ca unul dintre dNTP din reactivul Master Mix.

În consecință, doar ampliconul conține dezoxiuridină. Dezoxiuridina face ca ampliconul contaminator să fie predispus distrugerii de către enzima AmpErase înainte de amplificarea ADN-ului vizat. Enzima AmpErase, care este inclusă în reactivul Master Mix, catalizează scindarea ADN-ului ce conține dezoxiuridină la nivelul reziduurilor de dezoxiuridină prin deschiderea lanțului dezoxiribozei în poziția C1. În timpul încălzirii din primul pas al ciclului termic, lanțul ADN al ampliconului se rupe în poziția dezoxiuridinei, ceea ce face ADN-ul neamplificabil. Enzima AmpErase este inactivă la temperaturi de peste 55 °C, adică pe întreg parcursul pașilor ciclului termic, ceea ce înseamnă că nu distruge ampliconul vizat. S-a demonstrat că, în testul **cobas® 4800 HPV**, enzima AmpErase inactivează 10<sup>3</sup> copii/PCR ale ampliconului HPV cu dezoxiuridină.

## REACTIVI

| <b>cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP)</b><br>240 de teste (P/N: 05235782190) |                                                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                                        | Ingrediente reactiv                                           | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>MGP</b><br>(Particule de sticlă magnetice pentru sistemul cobas® 4800)                             | Particule de sticlă magnetice<br>93% isopropanol <sup>b</sup> | 10 × 4,5 ml       |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H225: Lichid și vapori foarte inflamabili.<br/>H319: Provoacă o iritare gravă a ochilor.<br/>H336: Poate provoca somnolență sau amețeală.<br/>P210: A se păstra departe de surse de căldură, suprafețe fierbinți, scântei, flăcări și alte surse de aprindere. Fumatul interzis.<br/>P233: Păstrați recipientul închis etanș.<br/>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.<br/>P280: A se purta mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței/protecție a auzului.<br/>P303 + P361 + P353: ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): Scoateți imediat toată îmbrăcămintea contaminată. Clătiți pielea cu apă sau faceți duș.<br/>P370 + P378: În caz de incendiu: A se utiliza nisip uscat ori extingtoare cu pulbere sau spumă rezistente la alcoolii pentru a stinge.<br/>67-63-0 Propan-2-ol</p> |
| <b>EB</b><br>(Soluție tampon de eluție pentru sistemul cobas® 4800)                                   | Soluție tampon Tris<br>0,09% azidă de sodiu                   | 10 × 18 ml        | Nedisponibil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| <b>cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP)</b><br>960 de teste (P/N: 05235804190) |                                                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                                        | Ingrediente reactiv                                           | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>MGP</b><br>(Particule de sticlă magnetice pentru sistemul cobas® 4800)                             | Particule de sticlă magnetice<br>93% isopropanol <sup>b</sup> | 10 × 13,5 ml      |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H225: Lichid și vapori foarte inflamabili.<br/>H319: Provoacă o iritare gravă a ochilor.<br/>H336: Poate provoca somnolență sau amețeală.<br/>P210: A se păstra departe de surse de căldură, suprafețe fierbinți, scântei, flăcări și alte surse de aprindere. Fumatul interzis.<br/>P233: Păstrați recipientul închis etanș.<br/>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.<br/>P280: A se purta mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței/protecție a auzului.<br/>P303 + P361 + P353: ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): Scoateți imediat toată îmbrăcămintea contaminată. Clătiți pielea cu apă.<br/>P370 + P378: În caz de incendiu: A se utiliza nisip uscat ori extingtoare cu pulbere sau spumă rezistente la alcoolii pentru a stinge.<br/>67-63-0 Propan-2-ol</p> |
| <b>EB</b><br>(Soluție tampon de eluție pentru sistemul cobas® 4800)                                   | Soluție tampon Tris<br>0,09% azidă de sodiu                   | 10 × 18 ml        | Nedisponibil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB)<br>240 de teste (P/N: 05235863190) |                                                                                    |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                   | Ingrediente reactiv                                                                | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>WB</b><br><b>(Soluție tampon de spălare pentru sistemul cobas® 4800)</b>      | Citrat de sodiu dihidrat<br>0,05% clorhidrat de N-metilizotiazolozonă <sup>b</sup> | 10 × 55 ml        |  <p><b>AVERTISMENT</b></p> <p>H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii.</p> <p>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.</p> <p>P272: Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.</p> <p>P280: A se purta mănuși de protecție.</p> <p>P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Consultați medicul.</p> <p>P362 + P364: Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.</p> <p>P501: Eliminați conținutul/recipientul într-o unitate autorizată de colectare a deșeurilor.</p> <p>26172-54-3 clorhidrat de 2-metil-2H-izotiazol-3-onă</p> |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB)<br>960 de teste (P/N: 05235871190) |                                                                                    |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                   | Ingrediente reactiv                                                                | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>WB</b><br><b>(Soluție tampon de spălare pentru sistemul cobas® 4800)</b>      | Citrat de sodiu dihidrat<br>0,05% clorhidrat de N-metilizotiazolozonă <sup>b</sup> | 10 × 200 ml       |  <p><b>AVERTISMENT</b></p> <p>H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii.</p> <p>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.</p> <p>P272: Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.</p> <p>P280: A se purta mănuși de protecție.</p> <p>P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Consultați medicul.</p> <p>P362 + P364: Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.</p> <p>P501: Eliminați conținutul/recipientul într-o unitate autorizată de colectare a deșeurilor.</p> <p>26172-54-3 clorhidrat de 2-metil-2H-izotiazol-3-onă</p> |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT)<br>240 de teste (P/N: 05235812190) |                                                                                                                            |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                                        | Ingrediente reactiv                                                                                                        | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PK</b><br><b>(Proteinază K cobas® 4800)</b>                                                        | Soluție tampon Tris<br>< 0,05% EDTA<br>Clorură de calciu<br>Acetat de calciu<br>Glicerol<br>< 2% proteinază K <sup>b</sup> | 10 × 0,9 ml       |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii.</p> <p>H334: Poate provoca simptome de alergii sau astm sau dificultăți de respirație în caz de inhalare.</p> <p>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.</p> <p>P280: A se purta mănuși de protecție.</p> <p>P284: Purtați echipament de protecție respiratorie.</p> <p>P304 + P340: ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație.</p> <p>P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Consultați medicul.</p> <p>P342 + P311: În caz de simptome respiratorii: Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic.</p> <p>39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serine</p>                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SDS</b><br><b>(Reactiv SDS pentru sistemul cobas® 4800)</b>                                        | Soluție tampon Tris<br>0,2% SDS<br>0,09% azidă de sodiu                                                                    | 10 × 3 ml         | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>LYS</b><br><b>(Soluție tampon de liză pentru sistemul cobas® 4800)</b>                             | Soluție tampon Tris<br>37% (fracție masică) clorhidrat de guanidină <sup>b</sup><br>< 5% polidocanol <sup>b</sup>          | 10 × 10 ml        |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H302: Nociv în caz de înghițire.</p> <p>H315: Provoacă iritarea pielii.</p> <p>H318: Provoacă leziuni oculare grave.</p> <p>P264: Spălați pielea temeinic după manipulare.</p> <p>P270: A nu mânca, bea sau fuma în timpul utilizării produsului.</p> <p>P280: Purtați mănuși de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.</p> <p>P301 + P312 + P330: ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic dacă nu vă simțiți bine. Clătiți gura.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic.</p> <p>P501: Eliminați conținutul/recipientul într-o unitate autorizată de colectare a deșeurilor.</p> <p>50-01-1 Clorură de guanidină</p> <p>9002-92-0 Polidocanol</p> |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT)<br>960 de teste (P/N: 05235839190) |                                                                                                                            |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente kit                                                                                        | Ingrediente reactiv                                                                                                        | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>PK</b><br><b>(Proteinază K cobas® 4800)</b>                                                        | Soluție tampon Tris<br>< 0,05% EDTA<br>Clorură de calciu<br>Acetat de calciu<br>Glicerol<br>< 2% proteinază K <sup>b</sup> | 20 × 1,2 ml       |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii.</p> <p>H334: Poate provoca simptome de alergii sau astm sau dificultăți de respirație în caz de inhalare.</p> <p>P261: Evitați să inspirați ceața sau vaporii.</p> <p>P280: A se purta mănuși de protecție.</p> <p>P284: Purtați echipament de protecție respiratorie.</p> <p>P304 + P340: ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație.</p> <p>P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Consultați medicul.</p> <p>P342 + P311: În caz de simptome respiratorii: Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic.</p> <p>39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serine</p>                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SDS</b><br><b>(Reactiv SDS pentru sistemul cobas® 4800)</b>                                        | Soluție tampon Tris<br>0,2% SDS<br>0,09% azidă de sodiu                                                                    | 10 × 9 ml         | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>LYS</b><br><b>(Soluție tampon de liză pentru sistemul cobas® 4800)</b>                             | Soluție tampon Tris<br>37% (fracție masică) clorhidrat de guanidină <sup>b</sup><br>< 5% polidocanol <sup>b</sup>          | 10 × 36 ml        |  <p><b>PERICOL</b></p> <p>H302: Nociv în caz de înghițire.</p> <p>H315: Provoacă iritarea pielii.</p> <p>H318: Provoacă leziuni oculare grave.</p> <p>P264: Spălați pielea temeinic după manipulare.</p> <p>P270: A nu mânca, bea sau fuma în timpul utilizării produsului.</p> <p>P280: Purtați mănuși de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.</p> <p>P301 + P312 + P330: ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic dacă nu vă simțiți bine. Clătiți gura.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic.</p> <p>P501: Eliminați conținutul/recipientul într-o unitate autorizată de colectare a deșeurilor.</p> <p>50-01-1 Clorură de guanidină</p> <p>9002-92-0 Polidocanol</p> |

<sup>a</sup> Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

<sup>b</sup> Substanță periculoasă.

| cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET)<br>240 de teste (P/N: 05235901190) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Componente kit                                                                                     | Ingrediente reactiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare |
| <b>HPV MMX</b><br><b>(Master Mix pentru cobas® 4800 HPV)</b>                                       | Soluție tampon tricină<br>Acetat de potasiu<br>Hidroxid de potasiu<br>Glicerol<br>< 0,13% dATP, dCTP, dGTP, dUTP<br>< 0,01% primeri HPV în amonte și în aval<br>< 0,01% primeri pentru beta-globină în amonte și în aval<br>< 0,01% sonde HPV cu marcaj fluorescent<br>< 0,01% sonde de beta-globină cu marcaj fluorescent<br>< 0,10% polimerază ADN EagleZ05 (microbiană)<br>< 0,10% enzimă AmpErase (uracil-N-glicozilază) (microbiană)<br>0,09% azidă de sodiu | 10 × 0,5 ml       | Nedisponibil                      |
| <b>HPV Mg/Mn</b><br><b>(Soluție Mg/Mn pentru cobas® 4800 HPV)</b>                                  | Acetat de magneziu<br>Acetat de mangan<br>< 0,02% acid acetic glacial<br>0,09% azidă de sodiu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 × 1,0 ml       | Nedisponibil                      |

| cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET)<br>960 de teste (P/N: 05235910190) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Componente kit                                                                                     | Ingrediente reactiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare |
| <b>HPV MMX</b><br><b>(Master Mix pentru cobas® 4800 HPV)</b>                                       | Soluție tampon tricină<br>Acetat de potasiu<br>Hidroxid de potasiu<br>Glicerol<br>< 0,13% dATP, dCTP, dGTP, dUTP<br>< 0,01% primeri HPV în amonte și în aval<br>< 0,01% primeri pentru beta-globină în amonte și în aval<br>< 0,01% sonde HPV cu marcaj fluorescent<br>< 0,01% sonde de beta-globină cu marcaj fluorescent<br>< 0,10% polimerază ADN EagleZ05 (microbiană)<br>< 0,10% enzimă AmpErase (uracil-N-glicozilază) (microbiană)<br>0,09% azidă de sodiu | 20 × 1,0 ml       | Nedisponibil                      |
| <b>HPV Mg/Mn</b><br><b>(Soluție Mg/Mn pentru cobas® 4800 HPV)</b>                                  | Acetat de magneziu<br>Acetat de mangan<br>< 0,02% acid acetic glacial<br>0,09% azidă de sodiu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 × 1,0 ml       | Nedisponibil                      |

| cobas® 4800 HPV Controls Kit (c4800 HPV CTLs)<br>10 seturi (P/N: 05235855190) |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Componente kit                                                                | Ingrediente reactiv                                                                                                                                                                                                                                                    | Cantitate per kit | Simbol de siguranță și avertizare |
| <b>HPV (+) C</b><br><b>(Control pozitiv cobas® 4800 HPV)</b>                  | Soluție tampon Tris<br>EDTA<br>0,05% azidă de sodiu<br>< 0,00001% ARN poli rA (sintetic)<br>< 0,00001% ADN plasmidial non-infecțios (microbian) cu secvențe de HPV 16, 18, 39<br>< 0,00001% ADN plasmidial non-infecțios (microbian) cu secvențe de beta-globină umană | 10 × 0,5 ml       | Nedisponibil                      |
| <b>(-) C</b><br><b>(Control negativ pentru cobas® 4800)</b>                   | Soluție tampon Tris<br>EDTA<br>0,05% azidă de sodiu<br>< 0,00001% ARN poli rA (sintetic)                                                                                                                                                                               | 10 × 0,5 ml       | Nedisponibil                      |

**NOTĂ:** Eticheta de siguranță a produsului respectă în primul rând ghidul UE GHS.

## AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII

### A. DESTINAT DIAGNOSTICĂRII *IN VITRO*.

- B. Probele vaginale autoprolevate trebuie suspendate în Roche Cell Collection Medium sau soluție PreservCyt® după prelevarea probei.
- C. Pot apărea rezultate fals negative sau nevalide în cazul probelor autoprolevate dacă probele nu sunt suspendate în mediu după prelevare.
- D. Nu pipetați cu gura.
- E. Consumul de alimente, băuturi, precum și fumatul sunt interzise în spațiile de lucru ale laboratorului. Purtați mănuși, halat de laborator și ochelari de protecție de unică folosință în timpul manipulării probelor și reactivilor din kit. Spălați-vă bine pe mâini după ce manipulați probele și reactivii testului.
- F. A se evita contaminarea microbiană și cu ADN a reactivilor.
- G. Eliminați reactivii neutilizați și deșeurile în conformitate cu reglementările naționale și locale.
- H. A nu se utiliza reactivii după data expirării.
- I. A nu se amesteca reactivii.
- J. La cerere, biroul local Roche poate furniza Fișe cu date de securitate ale materialelor (MSDS).
- K. Purtarea mănușilor și schimbarea acestora între manipularea probelor și manipularea reactivilor **cobas® 4800** sunt obligatorii în vederea prevenirii contaminării.
- L. Probele trebuie tratate ca prezentând risc de contaminare, respectând procedurile de siguranță în laborator, precum cele prevăzute de ghidul *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Biosiguranța în laboratoarele de microbiologie și biomedicale)<sup>31</sup> și în Documentul M29-A3 CLSI<sup>32</sup>.
- M. **LYS** conține clorhidrat de guanidină. **Nu permiteți contactul direct dintre clorhidratul de guanidină și hipocloritul de sodiu (înălbitor) sau alte substanțe reactive puternice, cum ar fi acizii sau bazele. Aceste amestecuri pot emana gaze toxice.** Dacă lichidul care conține clorhidrat de guanidină este vărsat, curățați cu detergent de laborator adecvat și cu apă. Dacă se produce o scurgere de agenți cu potențial infecțios, **MAI ÎNTÂI** curățați zona afectată cu detergent de laborator și apă, iar apoi cu soluție de hipoclorit de sodiu 0,5%.
- N. **MGP** conține isopropanol și este extrem de inflamabil. A se păstra la adăpost de foc deschis și de medii cu potențial de producere de scântei.
- O. **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C și HPV (+) C** conțin azidă de sodiu. Azida de sodiu poate reacționa cu instalațiile din plumb și cupru, formând astfel azide metalice puternic explozive. În cazul eliminării soluțiilor cu conținut de azidă de sodiu în chiuvetele de laborator, spălați zona de scurgere cu un volum mare de apă rece pentru a preveni sedimentarea azidei.
- P. Purtați ochelari de protecție, halat de laborator și mănuși de unică folosință în timpul manipulării oricărui reactiv. Evitați contactul dintre aceste materiale și piele, ochi, respectiv membranele mucoase. În cazul în care se produc astfel de contacte, spălați-vă cu apă din abundență. Se pot produce arsuri în cazul neglijării zonelor afectate. Dacă se produc scurgeri, diluați cu apă înainte de a șterge cu o cârpă.
- Q. Toate articolele de unică folosință trebuie utilizate o singură dată. A nu se reutiliza.
- R. Nu utilizați soluție de hipoclorit de sodiu (înălbitor) pentru a curăța aparatul **cobas® x 480** sau analizorul **cobas® z 480**. Curățați aparatul **cobas® x 480** sau analizorul **cobas® z 480** în conformitate cu procedurile descrise în Asistența pentru utilizator **cobas® 4800 System**.
- S. Pentru avertizări, precauții și proceduri suplimentare în vederea reducerii riscului de contaminare asociat utilizării aparatului **cobas® x 480** sau a analizorului **cobas® z 480**, consultați Asistența pentru utilizator **cobas® 4800 System**.
- T. Nu utilizați reactivi sau recipiente cu deteriorări vizibile sau urme de scurgeri.
- U. Informați autoritatea locală competentă și producătorul cu privire la incidentele grave rezultate în urma utilizării acestui test.

## EXIGENȚE DE DEPOZITARE ȘI MANIPULARE ALE REACTIVILOR

### A. *A nu se congela reactivii.*

- B. Depozitați **MGP**, **EB**, **PK**, **SDS**, **LYS**, **HPV MMX**, **HPV Mg/Mn**, **HPV (+) C** și **(-) C** la 2–8 °C. Reactivii sus-menționați sunt stabili până la data expirării indicată.
- C. Depozitați **WB** la 15–25 °C. Reactivul este stabil până la data expirării indicată.

## MATERIALE FURNIZATE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|
| <b>A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit</b><br>(P/N: 05235782190)<br><b>MGP</b><br>(Particule de sticlă magnetice pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )<br><b>EB</b><br>(Soluție tampon de eluție pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )                                          | c4800 SMPL PREP   | 240 de teste |
| <b>B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit</b><br>(P/N: 05235804190)<br><b>MGP</b><br>(Particule de sticlă magnetice pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )<br><b>EB</b><br>(Soluție tampon de eluție pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )                                          | c4800 SMPL PREP   | 960 de teste |
| <b>C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit</b><br>(P/N: 05235863190)<br><b>WB</b><br>(Soluție tampon de spălare pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )                                                                                                                                     | c4800 WB          | 240 de teste |
| <b>D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit</b><br>(P/N: 05235871190)<br><b>WB</b><br>(Soluție tampon de spălare pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )                                                                                                                                     | c4800 WB          | 960 de teste |
| <b>E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit</b><br>(P/N: 05235901190)<br><b>HPV MMX</b><br>(Master Mix pentru <b>cobas® 4800 HPV</b> )<br><b>HPV Mg/Mn</b><br>(Soluție Mg/Mn pentru <b>cobas® 4800 HPV</b> )                                                                     | c4800 HPV AMP/DET | 240 de teste |
| <b>F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit</b><br>(P/N: 05235910190)<br><b>HPV MMX</b><br>(Master Mix pentru <b>cobas® 4800 HPV</b> )<br><b>HPV Mg/Mn</b><br>(Soluție Mg/Mn pentru <b>cobas® 4800 HPV</b> )                                                                     | c4800 HPV AMP/DET | 960 de teste |
| <b>G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit</b><br>(P/N: 05235812190)<br><b>PK</b><br>(Proteinază K <b>cobas® 4800</b> )<br><b>SDS</b><br>(Reactiv SDS pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )<br><b>LYS</b><br>(Soluție tampon de liză pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> ) | c4800 LIQ CYT     | 240 de teste |
| <b>H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit</b><br>(P/N: 05235839190)<br><b>PK</b><br>(Proteinază K <b>cobas® 4800</b> )<br><b>SDS</b><br>(Reactiv SDS pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )<br><b>LYS</b><br>(Soluție tampon de liză pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> ) | c4800 LIQ CYT     | 960 de teste |
| <b>I. Kit de controale cobas® 4800 HPV</b><br>(P/N: 05235855190)<br><b>HPV (+) C</b><br>(Control pozitiv <b>cobas® 4800 HPV</b> )<br><b>(-) C</b><br>(Control negativ pentru sistemul <b>cobas® 4800</b> )                                                                             | c4800 HPV CTLs    | 10 seturi    |

## MATERIALE NECESARE, DAR NEFURNIZATE

### Manipularea probelor și reactivilor

- Roche Cell Collection Medium (mediu de prelevare de celule Roche) (Roche P/N 07994745190, opțional)
- Roche Cell Collection Medium Replacement Caps (capace de rezervă) (Roche P/N 08037230190, opțional)
- Cervical Collection Brush (periuță de prelevare pentru frotiu cervical) (Roche P/N 08399832190, opțional)
- Cervical Collection Brush (periuță de prelevare pentru frotiu cervical), sterilă (Roche P/N 08779040190, opțională)
- Copan FLOQSwab® pentru autoprelevarea probelor vaginale, 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Rovers Evalyn® Brush (Roche P/N 09032959190)
- Instrucțiuni de suspendare a probei pentru Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevarea probelor vaginale, 552C.80 (Roche P/N 09652671001)
- Instrucțiuni de suspendare a probei pentru peria Evalyn® Brush (Roche P/N 09907238001)
- CO-RE Tips (vârfuri de pipetă), 1000 µl, rack de 96 (Roche P/N 04639642001 sau Hamilton P/N 235905)
- Reagent reservoir (rezervor de reactivi), 50 ml (Roche P/N 05232732001)
- Reagent reservoir (rezervor de reactivi), 200 ml (Roche P/N 05232759001)
- Pentru HPV ASAP v2.0.1, utilizați placa de extracție 1,6 ml (godeuri adânci) pentru sistemul **cobas**® 4800 (Roche P/N 05232716001)
- Pentru HPV ASAP v2.1, utilizați placa de extracție 2,0 ml (godeuri adânci) pentru sistemul **cobas**® 4800 (Roche P/N 06884008001)
- Placă pentru sistemul **cobas**® 4800 System AD (microgodeuri) 0,3 ml și folie de etanșare (Roche P/N 05232724001)
- Sac pentru deșeuri solide [Roche P/N 05530873001 (mic) sau 04691989001 (mare)]
- Tub de evacuare pentru deșeuri Hamilton STAR (Roche P/N 04639669001)
- Eprubete de 13 ml cu fund rotund (Roche P/N 07958048190), utilizabile ca eprubete pentru probe secundare
- Capace, culoare neutră (Roche P/N 07958056190; pentru închiderea post-analiză a probelor în eprubete de 13 ml cu fund rotund)
- Mănuși de unică folosință, fără pudră

### Instrumentar și software

- **cobas**® x 480 instrument
- **cobas**® z 480 analyzer
- Unitate de comandă **cobas**® 4800 System cu System Software versiunea 2.2 sau superioară
- **cobas**® 4800 System **cobas**® HPV AP, versiune software 2.0 sau superioară

### Echipamente și materiale opționale

- **cobas**® Sample Prep Buffer (soluție tampon de preparare de probe) (Roche P/N 06526985190; detergent tamponat Tris)\*
- Pipete: capacitate de pipetare de 1000 µl
- Vârfuri de pipetă fără DNază, cu barieră anti-aerosoli: capacitate de pipetare de 1000 µl
- Centrifugă cu rotor cu braț oscilant, RCF minimă de 1500
- Placă magnetică independentă (Roche P/N 05440777001)
- Mixer vortex (eprubetă unică)
- Agitator vortex multi-eprubetă (de ex. VWR, P/N 58816-116)
- Etichete termorezistente cu coduri de bare (RACO Industries; nr. de catalog RAC-225075-9501)
- Termometru -20/150 °C (VWR nr. de catalog 89095-600) sau echivalent
- Bloc de încălzire digital, 120 V (VWR nr. de catalog 75838-294) sau echivalent
- Modul cu 12 locuri, bloc de încălzire, 16 mm (VWR nr. de catalog 13259-162) sau echivalent

\* Flacoanele deschise de soluție tampon de preparare de probe **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) pot fi păstrate la temperatura ambiantă (15–30 °C) maximum 21 zile și pentru maximum 4 utilizări separate pentru prepararea pre-analiză a probelor SurePath™.

## RECOLTAREA, TRANSPORTAREA ȘI PĂSTRAREA PROBELOR

**NOTĂ:** Manipulați toate probele ținând cont că ar putea transmite agenți infecțioși.

### A. Recoltarea probelor

Probele de frotiu cervical recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt® și conservant lichid SurePath™ au fost validate pentru utilizare cu testul **cobas**® 4800 HPV.

Probele vaginale prelevate cu FLOQSwab® pentru autoprelevarea probelor vaginale și suspendate în Roche Cell Collection Medium și soluție PreservCyt® au fost validate pentru utilizarea cu testul **cobas**® 4800 HPV.

Probele vaginale prelevate cu peria Evalyn® și suspendate în Roche Cell Collection Medium și soluție PreservCyt® au fost validate pentru utilizarea cu testul **cobas**® 4800 HPV.

Urmați instrucțiunile producătorului pentru recoltarea probelor.

### B. Transportul probelor

Probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt® și conservant lichid SurePath™ pot fi transportate la 2–30 °C. Este obligatoriu ca transportul probelor de HPV să fie conform cu reglementările naționale, regionale și locale pentru transportul agenților etiologici<sup>33</sup>.

### C. Depozitarea probelor

Probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt® pot fi depozitate la 2–30 °C maximum 6 luni de la data prelevării. Probele de frotiu cervical recoltate în conservant lichid SurePath™ pot fi depozitate la 2–8 °C maximum 6 luni sau la 15–30 °C maximum 6 săptămâni de la data prelevării, dacă reticulările induse matriceal de lichidul conservant SurePath™ sunt inversate, înainte de testarea pentru HPV, prin tratare cu soluție tampon de preparare de probe **cobas®** Sample Prep Buffer.

### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

#### Instrucțiuni de suspendare a probei pentru

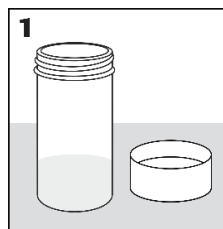
Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevarea probelor vaginale (552C.80)

Instrucțiuni de manipulare a probei pentru proba autoprelevată folosind Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevare vaginală (552C.80) pentru testarea cu testul **cobas®** 4800 HPV sau **cobas®** HPV.

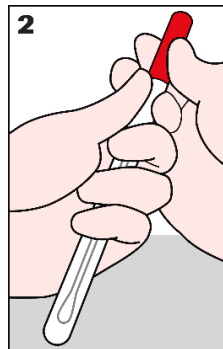
#### Proba autoprelevată trebuie așezată în mediu după prelevarea probei.

- **Citiți toate instrucțiunile înainte de începerea suspendării probei.**
- Pentru prelevarea probei, urmați instrucțiunile de utilizare ale producătorului dispozitivului de prelevare.
- După ce proba a fost prelevată, continuați cu următoarele instrucțiuni pentru a conserva proba:

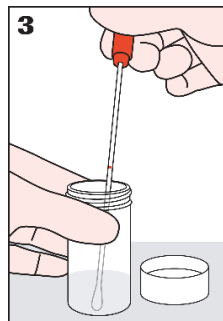
#### Manipulați cu grijă proba prelevată.



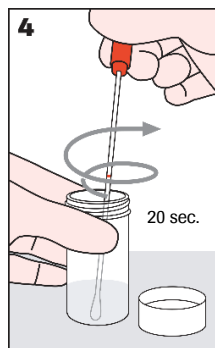
**1. Scoateți cu grijă** capacul flaconului care conține mediul și așezați-l pe o suprafață stabilă, plană.



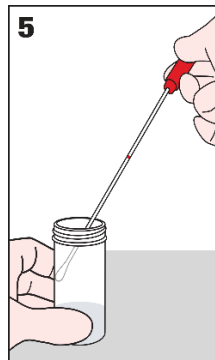
**2. Trageți cu grijă** capacul FLOQSwab pentru a îndepărta tamponul din eprubetă. **Minimizați atingerea pereților interiori ai eprubetei în timp ce îndepărtați FLOQSwab.**



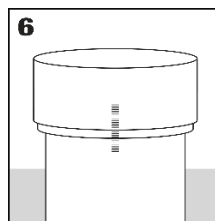
**3. Țineți** flaconul cu o mână, iar cu cealaltă mână așezați vârful FLOQSwab în flacon până când vârful FLOQSwab **este scufundat complet în mediu și atinge fundul** flaconului.



**4. Ținând de flacon, răsuțiți FLOQSwab de-a lungul peretelui interior al flaconului timp de 20 de secunde, asigurându-vă concomitent că tamponul rămâne scufundat în mediu.** Aveți grijă să nu stropiți.



**5. Extrageți cu grijă FLOQSwab în sus de-a lungul peretelui interior al flaconului până când vârful nu mai este scufundat în mediu. Țineți vârful pe peretele interior al flaconului pentru a scurge lichidul de pe tampon.** Așezați FLOQSwab în eprubetă și eliminați produsul.



**6. Așezați la loc capacul** flaconului și strângeți-l până când **liniile de pe capac și cele de pe flacon se întâlnesc sau se suprapun ușor** pentru a împiedica scurgerea. Depozitați în poziție verticală.

**7. Proba poate fi acum procesată cu testul **cobas®** 4800 HPV sau **cobas®** HPV.**

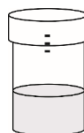
### Glosar



**FLOQSwab/tampon:** Dispozitivul de auto-prelevare folosit pentru prelevarea probei.



**Eprubetă:** Un recipient protector în care va fi furnizat dispozitivul de autoprelevare și care poate fi utilizat pentru a depozita temporar dispozitivul de prelevare după prelevarea probei.



**Flacon:** Un recipient care conține 20 ml de soluție transparentă. Proba pe care o prelevați va trebui transferată în acest recipient, iar acest recipient va fi trimis către laborator în vederea prelucrării.

**Mediu:** Denumirea pe care o poartă lichidul din flacon.

## Instrucțiuni de suspendare a probei pentru

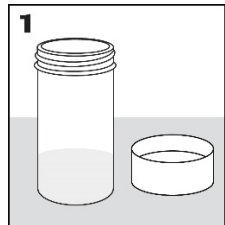
Rovers Evalyn® Brush

Instrucțiuni de manipulare a probei pentru proba autoprelevată folosind peria Rovers Evalyn® Brush pentru testarea cu testul **cobas® 4800 HPV** sau **cobas® HPV**.

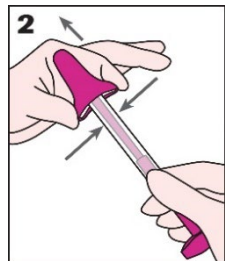
**Proba autoprelevată trebuie așezată în mediu după prelevarea probei.**

- **Citiți toate instrucțiunile înainte de începerea suspendării probei.**
- Pentru prelevarea probei, urmați instrucțiunile de utilizare ale producătorului dispozitivului de prelevare.
- După ce proba a fost prelevată, continuați cu următoarele instrucțiuni pentru a conserva proba:

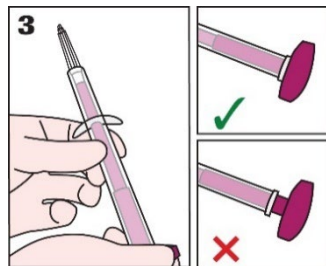
**Manipulați cu grijă proba prelevată.**



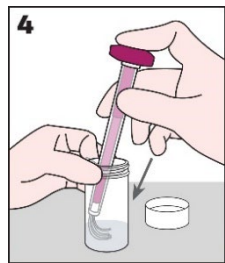
**1.** Scoateți **cu grijă** capacul flaconului care conține mediul și așezați-l pe o suprafață stabilă, plană.



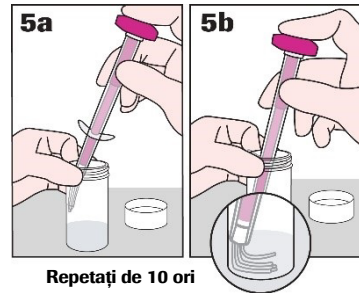
**2.** Îndepărtați capacul roz de pe peria Evalyn, **având grijă să nu atingeți capătul expus.**



**3.** Apăsați în jos pistonul roz până când acesta se fixează în poziție pentru a expune peria albă. **Aveți grijă ca peria expusă să nu atingă nimic** (de ex., degetele, suprafețele).



**4.** Țineți flaconul cu o mână, iar cu cealaltă mână introduceți peria albă în flacon astfel încât **perii să fie complet scufundați în mediu, iar aripile să depășească deschiderea flaconului.**

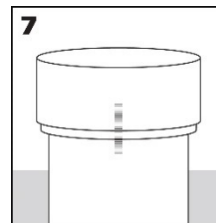


Repețiți de 10 ori

**5.** Ținând de flacon, scufundați viguros peria, **lovind peria albă de fundul și pereții interiori** al flaconului de **10 ori pentru a spori la maximum eliberarea probei.** Aveți grijă să nu stropiți.



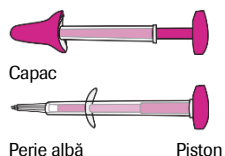
**6.** Îndepărtați peria albă trăgând-o cu grijă în sus, de-a lungul peretelui interior al flaconului primar, până când aceasta nu mai este scufundată în mediu. **Țineți peria pe pereții interiori al flaconului pentru a scurge lichidul de pe aceasta.** Puneți peria Evalyn înapoi în interiorul ambalajului și eliminați-o.



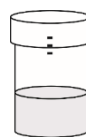
**7.** Așezați la loc capacul flaconului și strângeți-l până când **liniile de pe capac și cele de pe flacon se întâlnesc sau se suprapun ușor** pentru a împiedica scurgerea. Depozitați în poziție verticală.

**8.** Proba poate fi acum procesată cu testul **cobas® 4800 HPV** sau **cobas® HPV**.

### Glosar



**Perie Evalyn:** Dispozitiv de auto-prelevare folosit pentru prelevarea probei.



**Flacon:** Un recipient care conține 20 ml de soluție transparentă. Proba pe care o prelevați va trebui transferată în acest recipient, iar acest recipient va fi trimis către laborator în vederea prelucrării.

**Mediu:** Denumirea pe care o poartă lichidul din flacon.

**NOTĂ:** Este obligatoriu ca toți reactivii, cu excepția HPV MMX și HPV Mg/Mn să fie la temperatura ambiantă înainte de încărcarea în aparatul **cobas® x 480**. HPV MMX și HPV Mg/Mn pot fi scoși din depozit la 2–8 °C, deoarece se vor echilibra la temperatura ambiantă în aparatul **cobas® x 480** înainte de momentul utilizării lor în cadrul procesului.

**NOTĂ:** Probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt® și conservant lichid SurePath™ trebuie aduse la temperatura ambiantă înainte de încărcarea în aparatul **cobas® x 480**.

**NOTĂ:** Consultați Asistența pentru utilizator **cobas® 4800 System** pentru instrucțiuni de utilizare detaliate.

### Dimensiunea secvenței de rulare:

Sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 este conceput ca suport pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV, cu secvențe de rulare de 1–94 specimene plus controale (max. 96 teste/secvență de rulare). Fiecare kit de preparare de probe pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800, fiecare kit de preparare de lichide pentru citologie pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 și fiecare kit de soluții tampon de spălare pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 conțin reactivi suficienți pentru 10 secvențe de rulare cu 24 de teste (240 de teste/kit) sau 96 de teste (960 teste/kit). Fiecare kit de amplificare/detecție **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV conține reactivi suficienți pentru 10 secvențe de rulare cu 24 de teste (240 de teste/kit) sau 96 de teste (960 teste/kit). Pentru optimizarea utilizării reactivilor, pentru 48 sau 72 de teste pot fi utilizate mai multe kituri de teste de 240 de teste/kit. Kitul de controale **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV conține suficienți reactivi pentru 10 secvențe de rulare în total (10 seturi/kit). Secvența de rulare minimă pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 este de 1 probă plus controale. Pentru efectuarea fiecărei secvențe de rulare a unui test sunt necesare o replică a controlului negativ pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 [(-) C] și o replică a controlului pozitiv pentru **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV [HPV (+) C] (vezi secțiunea „Controlul calității”).

### Flux de lucru:

**NOTĂ:** *Deși nu reprezintă o utilizare optimă a reactivilor, un kit de preparare de probe pentru sistem de 960 de teste poate fi utilizat pentru o secvență de rulare cu 24 de probe, iar un kit de teste de detecție/amplificare HPV de 960 de teste poate fi utilizat pentru o secvență de rulare cu 24, 48 sau 72 de probe.*

Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV poate fi rulat cu oricare din fluxurile „flux de lucru complet” sau „flux de lucru cu recuperare” din software-ul **cobas**<sup>®</sup> 4800.

#### Flux de lucru HPV complet:

Fluxul de lucru HPV complet constă din prepararea probei în aparatul **cobas**<sup>®</sup> x 480, urmată de amplificarea/detecția în analizorul **cobas**<sup>®</sup> z 480. Dimensiunea secvenței de rulare poate fi de 24 de teste (1–22 probe plus 2 controale) sau de 96 de teste (1–94 de probe plus 2 controale). Pentru detalii, consultați secțiunea „Efectuarea unui flux de lucru complet” de mai jos și Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System.

#### Flux de lucru HPV cu recuperare:

Fluxul de lucru HPV cu recuperare constă din configurarea manuală a plăcii PCR cu eluat din placa cu godeuri adânci procesată, urmată de amplificarea/detecția cu analizorul **cobas**<sup>®</sup> z 480. Pentru detalii, consultați secțiunea „Efectuarea unui flux de lucru cu recuperare” de mai jos și Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System.

### Probe:

Mai jos sunt prezentate tipurile de probe care pot fi analizate cu ajutorul testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV:

- Probe cervicale prelevate în Roche Cell Collection Medium
- Probe cervicale prelevate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>
- Probe cervicale prelevate în lichid de conservare SurePath<sup>™</sup> (a se consulta secțiunea „Tratarea probelor primare recoltate în Surepath<sup>™</sup>”)
- Probe vaginale autoprelevate folosind FLOQSwab<sup>®</sup> 552C.80 și suspendate în Roche Cell Collection Medium
- Probe vaginale autoprelevate folosind FLOQSwab<sup>®</sup> 552C.80 și suspendate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>
- Probe vaginale autoprelevate folosind peria Evalyn<sup>®</sup> și suspendate în Roche Cell Collection Medium
- Probe vaginale autoprelevate folosind peria Evalyn<sup>®</sup> și suspendate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>

Probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt<sup>®</sup> pot fi procesate direct din recipientele de prelevare cu cod adecvat de bare sau din eprubete de 13 ml cu fund rotund, în aparatul **cobas**<sup>®</sup> x 480. Probele recoltate în SurePath<sup>™</sup> trebuie transferate într-o eprubetă de 13 ml cu fund rotund cu cod adecvat de bare pentru tratarea probelor (vezi secțiunea Tratarea probelor primare recoltate în Surepath<sup>™</sup>) și procesate în aparatul **cobas**<sup>®</sup> x 480. Consultați Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System pentru procedurile corecte de aplicare a codurilor de bare și lista codurilor de bare acceptabile pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800.

**NOTĂ:** *Probele recoltate în SurePath<sup>™</sup> trebuie tratate, înainte de testarea HPV în sistemul cobas<sup>®</sup> 4800, cu soluția tampon de preparare de probe cobas<sup>®</sup> pentru inversarea reticulărilor induse matriceal.*

Tratarea probelor primare recoltate în SurePath<sup>™</sup> cu soluția tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup> pentru inversarea reticulărilor induse matriceal

**NOTĂ:** *Pentru eprubetele utilizate la inversarea reticulărilor induse matriceal sunt necesare coduri de bare termorezistente (vezi secțiunea Echipamente și materiale opționale).*

**NOTĂ:** *Se recomandă efectuarea pașilor B, C, G și H de mai jos în hotă biologică, pentru minimizarea posibilei contaminări incrușate.*

- Pregătiți, pentru fiecare probă recoltată în SurePath<sup>™</sup> de testat, câte o eprubetă de 13 ml cu fund rotund, cu cod de bare, cu 0,5 ml de soluție tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup>.  
Flacoanele deschise de soluție tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup> Sample Prep Buffer (CSPB) pot fi păstrate la temperatura ambiantă (15–30 °C) maximum 21 zile și pentru maximum 4 utilizări separate pentru prepararea pre-analiză a probelor SurePath<sup>™</sup>.
- Înainte de transfer, agitați probele recoltate în SurePath<sup>™</sup> 10 secunde în agitator vortex. Transferați 0,5 ml de probă recoltată în SurePath<sup>™</sup> în una din eprubetele de 13 ml cu fund rotund pregătite la pasul A. Închideți din nou fiecare eprubetă cu capacul, înainte de a trece la următoarea. Schimbați vârful de pipetă după fiecare probă.
- Agitați fiecare eprubetă 1 secundă în agitator vortex.
- Transferați eprubetele în unitatea de încălzire preîncălzită la 120 °C (vezi secțiunea Echipamente și materiale opționale). Se pot procesa 48 de eprubete/lot.
- Încălziți 20 de minute.
- După încălzire, scoateți eprubetele pe un stativ de colectare și răciți-le 10 minute la temperatura ambiantă.

G. Agitați fiecare eprubetă 5 secunde în agitator vortex.

H. Transferați eprubetele în stative de probe **cobas**<sup>®</sup> 4800 cu 24 poziții, scoateți-le capacele și procesați-le pentru testarea HPV în sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800.

Probele recoltate în SurePath™ tratate cu soluția tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup> pot fi depozitate pentru testare HPV ulterioară dacă, de exemplu, este necesară mai întâi evaluarea citologică. Urmați procedura de mai jos:

A. Urmați procedura de tratare de la pasul G de mai sus.

B. Depozitați eprubetele cu probe recoltate în SurePath™ și tratate cu soluția tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup> maximum 4 săptămâni, la 2–30 °C, înainte de testarea HPV în sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800.

**NOTĂ:** *Volumul minim obligatoriu în recipientele primare cu mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt<sup>®</sup> este de 3,0 ml. Dacă utilizați eprubete secundare de 13 ml cu fund rotund umpleți-le la volum de minim 1,0 ml și maxim 10 ml.*

**NOTĂ:** *Utilizați exclusiv mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt<sup>®</sup> și conservant lichid SurePath™ pentru recoltarea de probe de frotiu cervical pentru testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV. Testul cobas<sup>®</sup> 4800 HPV nu a fost validat cu alte tipuri de medii de prelevare. Utilizarea testului cobas<sup>®</sup> 4800 HPV cu alte tipuri de medii poate conduce la rezultate fals negative, fals pozitive și/sau nevalide.*

**NOTĂ:** *Pentru a evita contaminarea încrucișată a probelor procesate, închideți flacoanele cu probe cu capacele suplimentare (vezi secțiunea Materiale necesare, dar nefurnizate). Închideți-le etanș. Depozitați și transportați flacoanele în poziție verticală.*

**NOTĂ:** *E posibil ca pentru procesarea în aparatul cobas<sup>®</sup> x 480 să fie necesară alicotarea probelor în eprubete de 13 ml cu fund rotund, cu cod de bare. Utilizați pipete cu barieră de aerosoli sau vârfuri volumetrice pentru a manipula probele. Pentru a evita contaminarea încrucișată a probelor procesate, închideți din nou flacoanele cu respectivele probe cu capace suplimentare, de culoare alternativă (neutră, vezi secțiunea Materiale necesare, dar nefurnizate).*

**NOTĂ:** *Procedați cu atenție la transferarea probelor din recipientele primare în eprubetele secundare de 13 ml cu fund rotund. Înainte de transfer, agitați probele primare în agitator vortex. Schimbați vârful de pipetă după fiecare probă.*

**NOTĂ:** *Nu procesați probele sanguinolente sau de culoare maro închis.*

O singură secvență de rulare poate să includă orice combinație de probe (mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt<sup>®</sup> și/sau lichid conservant SurePath™), fiecare probă putând fi testată cu subtestele HPV pentru grad ridicat de risc sau HPV pentru grad ridicat de risc și genotipare.

#### **Fluxuri de lucru**

##### Efectuarea unui flux de lucru complet:

A. Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV poate fi utilizat pentru 1–94 probe plus un control negativ pentru sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800 și un control pozitiv pentru **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV.

B. Efectuați inițializarea sistemului și procedurile de întreținere conform instrucțiunilor din Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System.

C. Începeți o nouă secvență de rulare cu clic pe butonul „New run”.

D. Din fereastra Selection test, selectați Workflow type „Full” și selectați Test „HPV”.

E. Introduceți un nume pentru secvența de rulare sau păstrați numele de secvență de rulare implicit și continuați cu clic pe „OK”.

F. Urmați instrucțiunile asistentului software pentru încărcarea probelor.

**NOTĂ:** *Probele pot fi încărcate în orice ordine, în eprubete primare sau secundare cu coduri de bare.*

**NOTĂ:** *Dacă se folosesc recipientele primare pentru mediul de prelevare de celule Roche și soluția PreservCyt<sup>®</sup>, agitați-le în agitator vortex înainte de încărcare.*

G. Selectați Specimen type pentru fiecare probă.

- Selectați „PC” pentru a comanda probe în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt<sup>®</sup>.
- Selectați „SP” pentru a comanda probe în conservant lichid SurePath™.

**NOTĂ:** *Comenzile de testare pot fi adnotate pentru a identifica probele autoprelevate, cu ajutorul software-ului instrumentului, iar utilizatorii sunt încurajați să facă acest lucru. Consultați Asistența pentru utilizator aferentă cobas<sup>®</sup> 4800 System pentru instrucțiuni de adnotare.*

H. Selectați Request result pentru fiecare probă.

- Selectați Requested result „HPV High Risk Panel” pentru a raporta oricare din tipurile de HPV sau o combinație a acestora: rezultatele testelor pentru 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
- Selectați Requested result „HPV High Risk Panel Plus Genotyping” pentru a raporta oricare din tipurile de HPV sau o combinație a acestora: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 și raportare separată pentru rezultatele testelor pentru HPV cu risc ridicat de tip 16 și 18.

I. Urmați instrucțiunile asistentului software pentru încărcarea tuturor consumabilelor.

J. Urmați instrucțiunile asistentului software pentru încărcarea tuturor reactivilor.

**NOTĂ:** *Controalele [HPV (+) C și (–) C] nu sunt încărcate împreună cu probele. Acestea se încarcă în port-reactiv în timpul încărcării reactivilor. Două poziții (A1 și B1) ale fiecăreia din plăcile de extracție și cu microgodeuri sunt rezervate pentru controalele HPV (+) și, respectiv, (–).*

**NOTĂ:** *Sistemul cobas® 4800 are un ceas intern care monitorizează durata prezenței reactivilor în sistem. După scanarea WB, se lasă 1 oră pentru finalizarea procesului de încărcare, urmată de clic pe butonul Start. În fila Workplace se afișează numărătoarea inversă. Sistemul nu va permite inițializarea secvenței de rulare dacă a expirat durata prezenței în sistem.*

**NOTĂ:** *Pentru a asigura transferul precis al MGP, agitați în agitator vortex sau agitați viguros fiola cu MGP înainte de distribuirea în rezervorul de reactivi.*

K. Încărcați reactivii de preparare de probe (WB, MGP, EB, SDS și LYS) în rezervoarele de reactivi cu coduri de bare prin metoda „scanare-scanare-turnare-plasare”:

- Scanați codul de bare al flaconului de reactiv
- Scanați codul de bare al rezervorului de reactiv
- Turnați reactivul în rezervor
- Plasați rezervorul de reactiv în poziția desemnată din port-reactiv

L. Rezervoarele de reactivi sunt disponibile în două capacități: 200 ml și 50 ml. Urmați instrucțiunile asistentului software pentru selectarea rezervorului cu capacitatea corectă. Codurile de bare ale rezervoarelor de reactivi trebuie orientate spre dreapta port-reactivului.

**NOTĂ:** *Reactivii pentru amplificare/detecție (HPV MMX și HPV Mg/Mn), controalele [HPV (+) C și (-) C] și PK se încarcă direct în port-reactiv și sunt scanate automat de aparatul cobas® x 480.*

**NOTĂ:** *Toți reactivii și toate rezervoarele de reactivi au etichete cu coduri de bare și sunt de unică folosință. Software-ul cobas® 4800 Software urmărește utilizarea reactivilor și a rezervoarelor de reactivi, respingând reactivii și rezervoarele de reactivi utilizate anterior. Software-ul verifică, de asemenea, dacă în aparat s-au încărcat suficienți reactivi.*

**NOTĂ:** *Software-ul cobas® 4800 urmărește data expirării tuturor reactivilor. Reactivii cu data expirării depășită nu sunt acceptați pentru utilizare în sistemul cobas® 4800.*

M. Inițializați prepararea probei cu clic pe „Start Run”.

N. După finalizarea cu succes a preparării probei, descărcați port-placa cu clic pe „Unload”\*\*.

\*\* În acest moment, înainte de a da clic pe „Unload”, puteți studia stadiul preparării probei. Consultați Asistența pentru utilizator cobas® 4800 System.

O. Urmați instrucțiunile din Asistența pentru utilizator cobas® 4800 System pentru etanșarea plăcii cu microgodeuri, transportați placa în analizorul cobas® z 480 și porniți secvența de rulare pentru amplificare și detecție.

**NOTĂ:** *Sistemul cobas® 4800 System are un ceas intern care monitorizează durata de după adăugarea probelor preparate la master mix. Se recomandă ca amplificarea și detecția să fie inițiate cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 90 de minute după finalizarea secvenței de rulare a aparatului cobas® x 480. În fila Workplace se afișează numărătoarea inversă.*

P. La finalizarea secvenței de rulare pentru amplificare și detecție, descărcați placa cu microgodeuri din analizorul cobas® z 480.

Q. Urmați instrucțiunile din Asistența pentru utilizator cobas® 4800 System pentru studierea și acceptarea rezultatelor.

Efectuarea unui flux de lucru cu recuperare

**NOTĂ:** *Fluxul de lucru cu recuperare este disponibil ca opțiune de rezervă în cazul în care fluxul de lucru complet nu a putut fi finalizat din cauza unor circumstanțe independente de utilizator (de ex., până de curent în timpul secvenței de rulare pentru amplificare/detecție).*

**NOTĂ:** *Cu secvența de rulare cu recuperare pot fi amplificate/detectate doar probele procesate cu succes în aparatul cobas® x 480. Monitorizarea prin sistem a reactivilor și consumabilelor este limitată în secvența de rulare cu recuperare. La utilizarea fluxului de lucru cu recuperare nu este asigurată monitorizarea poziției probei. Utilizatorul final trebuie să se asigure că poziția reală a probei pe placa cu microgodeuri corespunde celei desemnate în fișierul Recovery Plate Layout Report Work Order. Procedați cu extremă atenție la pregătirea plăcii cu microgodeuri, pentru a asigura configurația PCR corectă și pentru a evita contaminarea.*

**NOTĂ:** *Stabilitatea probelor procesate în aparatul cobas® x 480 este limitată. Acestea trebuie amplificate/detectate prin fluxul de lucru cu recuperare în termen de 24 de ore, dacă au fost stocate la 2–30 °C.*

A. Începeți o secvență de rulare cu recuperare cu clic pe butonul „New run”.

B. Din fereastra Test selection, selectați „Recovery” și apoi tipul de test „HPV”.

C. Introduceți un nume pentru secvența de rulare sau păstrați numele de secvență de rulare implicit și continuați cu clic pe OK.

D. Selectați secvența de rulare de recuperat.

E. Dacă utilizați HPV ASAP v2.1, scanați ID DWP original din fluxul de lucru complet.

F. Introduceți ID MWP nou.

G. Introduceți ID-urile pentru Master Mix și ionii metalici pentru toate fiolele de reactiv pentru amplificare/detecție din kit.

H. Preparați master mix activ pentru cobas® 4800 HPV:

1. Pentru un kit cu 240 de teste, adăugați 240 µl de HPV Mg/Mn la o fiolă de HPV MMX (fiolă de 0,5 ml din kitul cu 240 de teste).
2. Pentru un kit cu 960 de teste, adăugați 450 µl de HPV Mg/Mn la o fiolă de HPV MMX (fiolă de 1,0 ml din kitul cu 960 de teste).

**NOTĂ:** *Secvența de rulare cu recuperare trebuie inițializată în 90 de minute de la adăugarea HPV Mg/Mn la HPV MMX. Sistemul nu monitorizează durata de după adăugarea probelor preparate la master mix activ în fluxul de lucru cu recuperare. Utilizatorul final trebuie să se asigure că amplificarea și detecția au fost inițializate în termenul stabilit.*

- I. Amestecați cu grijă conținutul fiolei(lor) master mix activ prin răsturnare. Nu agitați master mix în agitator cu vortex.
- J. Transferați 25 µl de Master Mix activ în godeurile corespunzătoare ale plăcii cu microgodeuri.
- K. Plasați placa de extracție din secvența de rulare de repetat pe placa magnetică independentă.
- L. Transferați manual 25 µl de eluat din godeurile plăcii de extracție în godeurile corespunzătoare ale plăcii cu microgodeuri. Asigurați-vă că pozițiile godeurilor au fost menținute (de ex., eluatul din godeul A1 al plăcii de extracție transferat în godeul A1 al plăcii cu microgodeuri). Asigurați-vă că MGP nu au fost transferate pe placa cu microgodeuri.
- M. Urmați instrucțiunile din Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System pentru etanșarea plăcii cu microgodeuri.
- N. Centrifugați placa cu microgodeuri cu ajutorul unui rotor cu braț oscilant, 5 secunde la 1500 RCF.
- O. Transportați placa la analizorul **cobas**<sup>®</sup> z 480 și inițiați secvența de rulare pentru amplificare și detecție.
- P. La finalizarea secvenței de rulare pentru amplificare și detecție, descărcați placa cu microgodeuri din analizorul **cobas**<sup>®</sup> z 480.
- Q. Urmați instrucțiunile din Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System pentru studierea și acceptarea rezultatelor.

#### Interpretarea rezultatelor

**NOTĂ:** Întreaga procedură de validare a testării și a secvenței de rulare este efectuată de aplicația software **cobas**<sup>®</sup> 4800.

**NOTĂ:** O secvență de rulare de test validă poate include rezultate valide și nevalide.

Pentru o secvență de rulare validă, rezultatele probei sunt interpretate conform indicațiilor din tabelele 1 și 2:

**Tabelul 1**

#### Interpretarea rezultatelor testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru prezența ADN HPV

| Test <b>cobas</b> <sup>®</sup> 4800 HPV                                    | Raportul privind rezultatele și cheia de interpretare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rezultatul solicitat, „Panou HPV cu grad ridicat de risc”:                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| POS HR HPV                                                                 | <b>High Risk HPV Positive</b><br>Proba este pozitivă pentru ADN-ul unui tip de HPV cu grad de risc ridicat sau al unei combinații de mai multe tipuri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NEG HR HPV                                                                 | <b>High Risk HPV Negative*</b><br>ADN-ul pentru tipurile HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Invalid HR HPV                                                             | <b>High Risk HPV Invalid</b><br>Rezultatele pentru HPV HR sunt nevalide. Pentru a obține rezultate valide din probele recoltate în PreservCyt <sup>®</sup> , proba originală nu se testează mai mult de două ori. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. Pentru probele recoltate în SurePath <sup>™</sup> , proba originală trebuie retestată dacă rămâne volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă.                    |
| Failed                                                                     | <b>No Result for Specimen</b><br>Consultați Asistența pentru utilizator <b>cobas</b> <sup>®</sup> 4800 System pentru instrucțiuni despre consultarea marcajelor din secvența de rulare și acțiunile recomandate. Proba originală trebuie testată din nou pentru a obține rezultate valide.                                                                                                                                                                                                                  |
| Rezultatul solicitat, „Panel HPV cu grad ridicat de risc plus genotipare”: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| POS Other HR HPV                                                           | <b>Other High Risk HPV Positive</b><br>Proba este pozitivă pentru ADN-ul unui tip de HPV cu grad de risc ridicat sau al unei combinații de mai multe tipuri: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| NEG Other HR HPV                                                           | <b>Other High Risk HPV Negative*</b><br>ADN-ul pentru tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Invalid Other HR HPV                                                       | <b>Invalid Other High Risk HPV</b><br>Rezultatul pentru alte tipuri de HPV HR este nevalid. Pentru a obține rezultate valide din probele recoltate în PreservCyt <sup>®</sup> , proba originală nu se testează mai mult de două ori. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. Pentru probele recoltate în SurePath <sup>™</sup> , proba originală trebuie retestată dacă rămâne volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. |
| POS HPV16                                                                  | <b>HPV16 Positive</b><br>Proba este pozitivă pentru ADN-ul HPV tip 16.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| NEG HPV16                                                                  | <b>HPV16 Negative*</b><br>ADN-ul HPV tip 16 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Invalid HPV16                                                              | <b>Invalid HPV16</b><br>Rezultatul pentru HPV16 este nevalid. Pentru a obține rezultate valide din probele recoltate în PreservCyt <sup>®</sup> , proba originală nu se testează mai mult de două ori. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. Pentru probele recoltate în SurePath <sup>™</sup> , proba originală trebuie retestată dacă rămâne volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă.                               |
| POS HPV18                                                                  | <b>HPV18 Positive</b><br>Proba este pozitivă pentru ADN-ul HPV tip 18.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| NEG HPV18                                                                  | <b>HPV18 Negative*</b><br>ADN-ul HPV tip 18 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Test<br>cobas® 4800<br>HPV | Raportul privind rezultatele și cheia de interpretare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Invalid HPV18              | <b>Invalid HPV18</b><br>Rezultatul pentru HPV18 este nevalid. Pentru a obține rezultate valide din probele recoltate în PreservCyt®, proba originală nu se testează mai mult de două ori. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. Pentru probele recoltate în SurePath™, proba originală trebuie retestată dacă rămâne volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. |
| Failed                     | <b>No Result for Specimen</b><br>Consultați Asistența pentru utilizator cobas® 4800 System pentru instrucțiuni despre consultarea marcajelor din secvența de rulare și acțiunile recomandate. Proba originală trebuie testată din nou pentru a obține rezultate valide.                                                                                                                                                                             |

\* Un rezultat negativ nu elimină probabilitatea infecției cu HPV, întrucât fiabilitatea rezultatelor depinde de prelevarea corectă a probei, de absența inhibitorilor și de existența unei cantități detectabile de ADN.

**Tabelul 2**  
**Interpretarea rezultatelor testului cobas® 4800 HPV pentru pacienții cu anomalii citologice**

| Rezultate                               | Interpretare                                                                                                  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NEG Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18 | Probabilitate foarte redusă de $\geq$ CIN2 subiacent.                                                         |
| POS Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18 | Probabilitate sporită ca $\geq$ CIN2 să fie detectat prin colposcopie.                                        |
| POS HPV16 și/sau POS HPV18              | Probabilitatea cea mai ridicată ca $\geq$ CIN2 subiacent să fie detectat prin colposcopie <sup>34, 35</sup> . |

\* Alte tipuri de ADN pentru HPV HR includ: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

**NOTĂ:** Rezultatele HPV negative nu sunt destinate să împiedice pacientele să recurgă la colposcopie.

**NOTĂ:** Pe lângă rezultatele din tabelul de mai sus, sunt posibile rezultate nevalide pentru una sau mai multe combinații. Dacă, de exemplu, se obține un rezultat de tipul celui de mai jos:

**Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid**

**Rezultatele pozitive și negative se interpretează conform Tabelului 1. În acest exemplu, rezultatele pentru HPV18 sunt nevalide. Pentru a obține rezultate valide, proba originală nu se testează mai mult de două ori. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă.**

**NOTĂ:** Rezultatele negative indică o concentrație a ADN-ului HPV nedetectabilă sau sub pragul prestabilit.

**NOTĂ:** Rezultatele pozitive indică prezența unuia sau a mai multor tipuri cu grad ridicat de risc, dar, deoarece pacientele prezintă adesea infecții secundare cu alte tipuri cu grad scăzut de risc, aceasta nu exclude prezența tipurilor cu grad scăzut de risc la pacientele cu infecții mixte.

**NOTĂ:** Rezultatele testului trebuie interpretate numai în corelare cu informațiile disponibile din evaluările clinice și antecedentele pacientului.

#### LISTA MARCAJELOR VIZÂND REZULTATELE

Tabelul de mai jos prezintă marcasele obișnuite pentru testul cobas® 4800 HPV, relevante pentru interpretarea rezultatelor. Consultați Asistența pentru utilizator cobas® 4800 System pentru lista completă a marcajelor.

**Tabelul 3**  
**Lista marcajelor pentru testul cobas® 4800 HPV**

| Cod marcaj | Descriere                | Acțiune recomandată                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R20        | Control pozitiv nevalid. | Valorile controlului pozitiv au fost nevalide.<br>1. Repetați întreaga secvență de rulare cu reactivi proaspeți.<br>2. Dacă problema persistă, contactați Roche Service.                                                                                  |
| R21        | Control negativ nevalid. | Valorile controlului negativ au fost nevalide.<br>Pentru a evita contaminarea încrucișată, urmați bunele practici de laborator.<br>1. Repetați întreaga secvență de rulare cu reactivi proaspeți.<br>2. Dacă problema persistă, contactați Roche Service. |

| Cod marcaj | Descriere                                         | Acțiune recomandată                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X3         | Eroare: Coagul detectat.<br>Probă neprocesată.    | Asigurați manipularea probelor conform descrierii fluxului de lucru.<br>1. Verificați dacă proba nu prezintă coaguli.<br>2. Repetați secvența de rulare a probei.                                                                                                            |
| X4         | Eroare: Eroare de pipetare.<br>Probă neprocesată. | Cele mai probabile motive: volum insuficient al probei sau eroare mecanică de pipetare.<br>1. Asigurați-vă că volumul probei este suficient.<br>2. Verificați dacă placa de ejectare a vârfulor de pipetă este amplasată corect.<br>3. Repetați secvența de rulare a probei. |

## CONTROLUL CALITĂȚII

În fiecare secvență de rulare sunt incluse câte un control pozitiv și negativ pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV. Pentru ca software-ul **cobas**<sup>®</sup> 4800 să afișeze rezultatele testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV aferente secvenței de rulare, este obligatoriu ca în fiecare secvență de rulare să se obțină rezultate valide pentru ambele controale, pozitiv și negativ.

### Control pozitiv

Este obligatoriu ca rezultatul pentru controlul HPV (+) să fie „Valid”. Dacă rezultatele pentru controlul HPV (+) sunt consecvent nevalide, contactați reprezentantul local Roche pentru asistență tehnică.

### Control negativ

Este obligatoriu ca rezultatul pentru controlul (–) să fie „Valid”. Dacă rezultatele pentru controlul (–) sunt consecvent nevalide, contactați reprezentantul local Roche pentru asistență tehnică.

## PRECAUȚII PROCEDURALE

La fel ca în cazul oricărei proceduri de testare, bunele tehnici de laborator sunt esențiale pentru efectuarea corectă a acestui test. Datorită nivelului ridicat de sensibilitate analitică al acestui test, trebuie avută grijă ca reactivii și amestecurile de amplificare să nu se contamineze.

## LIMITĂRI PROCEDURALE

- Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV detectează ADN-ul tipurilor cu grad ridicat de risc 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68. Testul nu detectează ADN-ul tipurilor de HPV cu grad redus de risc (de ex., 6, 11, 42, 43, 44) deoarece detectarea tipurilor de HPV cu grad redus de risc nu prezintă utilitate clinică<sup>36</sup>.
- Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru detectarea tipurilor de papilomavirus uman 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 nu este recomandat pentru evaluarea suspiciunilor de abuz sexual.
- Nu au fost determinate adecvat performanțele testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru persoanele vaccinate anti-HPV<sup>37</sup>.
- Prevalența infecțiilor cu HPV în cadrul unei anumite populații poate afecta performanțele. Valorile predictive pozitive scad în cazul populațiilor cu prevalență redusă sau al persoanelor fără risc de infectare.
- Infecția cu HPV nu este un indicator citologic pentru leziuni scuamoase cu grad înalt (HSIL) sau pentru CIN subiacent, neimplicând, totodată, potențiala apariție a CIN2–3 sau a cancerului. Majoritatea femeilor infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV cu grad ridicat de risc nu se îmbolnăvesc de CIN2–3 sau cancer.
- Un rezultat negativ pentru HPV cu grad ridicat de risc nu exclude posibilitatea unui indicator citologic pentru HSIL sau a CIN2–3 subiacent ori a cancerului.
- Testați exclusiv tipul de probă indicat. Testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV a fost validat numai pentru utilizarea cu:
  - Probe cervicale prelevate în Roche Cell Collection Medium
  - Probe cervicale prelevate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>
  - Probe cervicale prelevate în lichid conservant SurePath<sup>™</sup>
  - Probe vaginale prelevate cu FLOQSwab<sup>®</sup> 552C.80 și suspendate în Roche Cell Collection Medium
  - Probe vaginale prelevate cu FLOQSwab<sup>®</sup> 552C.80 și suspendate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>
  - Probe vaginale prelevate cu peria Evalyn<sup>®</sup> Brush și suspendate în Roche Cell Collection Medium
  - Probe vaginale prelevate cu peria Evalyn<sup>®</sup> Brush și suspendate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>

Performanța analizei nu a fost validată pentru utilizare cu alte medii de prelevare și/sau dispozitive de prelevare. Utilizarea altor medii de prelevare și/sau a altor dispozitive de prelevare poate duce la rezultate fals pozitive, fals negative sau nevalide.

- Detectarea HPV cu grad ridicat de risc depinde de numărul de copii prezente în probă și poate fi afectată de metodele de prelevare a probelor, de factori specifici pacientei, de stadiul infecției și de prezența altor substanțe interferente.
- Amplificarea și detectarea beta-globinei sunt incluse în testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru a diferenția probele HPV negative de cele fără semnal HPV din cauza masei celulare insuficiente din probă. Pentru a fi identificate valid ca atare de sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800, este obligatoriu ca toate probele HPV negative să prezinte semnal valid pentru beta-globină într-un interval predefinit.
- Pentru a obține rezultate fiabile, este nevoie ca recoltarea, transportul, păstrarea și procesarea probelor să fie efectuate în mod corespunzător. Urmați procedurile descrise în aceste instrucțiuni de utilizare și în Asistența pentru utilizator **cobas**<sup>®</sup> 4800 System.

11. Adăugarea enzimei AmpErase la reactivul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV Master Mix activează amplificarea selectivă a ADN-ului țintă; cu toate acestea, sunt necesare conformarea cu bunele practici de laborator și respectarea cu strictețe a procedurilor descrise în prezentul prospect în vederea evitării contaminării reactivilor.
12. Acest produs poate fi utilizat doar de către persoane instruite în tehnicile PCR și în utilizarea **cobas**<sup>®</sup> 4800 System.
13. Doar aparatul **cobas**<sup>®</sup> x 480 și analizorul **cobas**<sup>®</sup> z 480 au fost validate pentru utilizarea cu acest produs. Se interzice utilizarea altor instrumente de preparare sau sisteme PCR împreună cu acest produs.
14. Din cauza diferențelor inerente între tehnologii, se recomandă ca, înainte de a trece de la o tehnologie la alta, utilizatorii să efectueze studii de corelare a metodelor în cadrul laboratoarelor lor pentru a înregistra diferențele între tehnologii.
15. Efectele altor variabile potențiale, cum ar fi scurgerile vaginale, utilizarea tampoanelor, dușurile etc. și variabilele de prelevare a probelor, nu au fost evaluate.
16. Deși rare, mutațiile din regiunile cu grad înalt de conservare ale ADN-ului genomic al papilomavirusului uman acoperite de primerii și/sau sondele testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pot conduce la eșecul detecției ADN-ului viral.
17. Prezența inhibitorilor PCR poate genera rezultate fals negative sau nevalide.
18. Probe de frotiu cervical prezintă adesea cantități detectabile de sânge integral, care colorează proba roz sau maro deschis. Aceste probe sunt procesate normal de sistemul **cobas**<sup>®</sup> 4800. Dacă concentrația sângelui integral depășește 2% (probe de culoare roșu închis sau maro) în probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche sau soluție PreservCyt<sup>®</sup> ori depășește 4% în probele recoltate în lichid conservant SurePath<sup>™</sup> tratate cu soluție tampon de preparare de probe **cobas**<sup>®</sup>, există probabilitatea obținerii unui rezultat fals negativ. Pentru detalii, consultați Rezultatele interferențelor.
19. Utilizarea gelului hidratant vaginal Replens<sup>®</sup> a fost asociată cu rezultate fals negative pentru probele recoltate în lichid conservant SurePath<sup>™</sup>.
20. Utilizarea produselor de igienă vaginală RepHresh<sup>®</sup> a fost asociată cu rezultate fals negative pentru probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche sau soluție PreservCyt<sup>®</sup>.
21. Eliminarea eritrocitelor din probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, PreservCyt<sup>®</sup> sau SurePath<sup>™</sup> prin tratarea cu acid acetic glacial (GAA) nu a fost validată pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV. Orice utilizare a GAA pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV trebuie să fie validată de laboratorul de testare.

## PERFORMANȚA CLINICĂ UTILIZÂND PROBE CLINICE

### Performanța, comparativ cu un test HPV comparator cu marcă CE

Sensibilitatea clinică și specificitatea relativă la stadiul bolii ( $\geq$  CIN2) a fost determinată pentru testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV și un test HPV comparator cu marcă CE<sup>38</sup> în cadrul unei populații de femei cu vârsta minimă de 21 de ani, cu rezultate citologice ASC-US, determinate prin screening de rutină pentru cancer de col uterin. Toate testele s-au efectuat pe probe de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt<sup>®</sup>. În total, la 1578 de subiecți cu rezultate citologice ASC-US s-au efectuat colposcopii și s-au înregistrat rezultate valide la testele HPV și biopsiile cervicale. Stadiul bolii subiecților a fost constatat de un panou de analiză citologică centralizat, pe baza probelor pentru biopsie obținute la momentul colposcopiei. Rezultatele pentru o populație cu ASC-US sunt rezumate în Tabelul 4 și indică o performanță a testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV comparabilă cu cea a testului comparator.

**Tabelul 4**  
**Comparație între performanța testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV și a testului HPV comparator cu marcă CE în detectarea  $\geq$  CIN2 și  $\geq$  CIN3 în cadrul populației cu ASC-US**

|                               | Test <b>cobas</b> <sup>®</sup> 4800 HPV |              | Test HPV cu marcă CE            |              |
|-------------------------------|-----------------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|                               | Estimare punctuală                      | IÎ 95%       | Estimare punctuală              | IÎ 95%       |
| <b><math>\geq</math> CIN2</b> |                                         |              |                                 |              |
| Sensibilitate (%)             | 90,0 (72/80)                            | (81,5, 94,8) | 87,2 (68/78) <sup>1</sup>       | (78,0, 92,9) |
| Specificitate (%)             | 70,5 (1.056/1.498)                      | (68,1, 72,7) | 71,1 (1.056/1.485) <sup>2</sup> | (68,8, 73,4) |
| PPV (%)                       | 14,0 (72/514)                           | (12,8, 15,3) | 13,7 (68/497)                   | (12,4, 15,1) |
| NPV (%)                       | 99,2 (1.056/1.064)                      | (98,6, 99,6) | 99,1 (1.056/1.066)              | (98,3, 99,5) |
| Prevalență (%)                | 5,1 (80/1578)                           | (4,1, 6,3)   | 5,0 (78/1563)                   | (4,0, 6,2)   |
| <b><math>\geq</math> CIN3</b> |                                         |              |                                 |              |
| Sensibilitate (%)             | 93,5 (43/46)                            | (82,5, 97,8) | 91,3 (42/46)                    | (79,7, 96,6) |
| Specificitate (%)             | 69,3 (1.053/1.517)                      | (66,9, 71,5) | 70,0 (1.062/1.517)              | (67,7, 72,3) |
| PPV (%)                       | 8,4 (43/514)                            | (7,6, 9,2)   | 8,5 (42/497)                    | (7,6, 9,4)   |
| NPV (%)                       | 99,7 (1.061/1.064)                      | (99,2, 99,9) | 99,6 (1.062/1.066)              | (99,0, 99,9) |
| Prevalență (%)                | 2,9 (43/1578)                           | (2,2, 3,9)   | 3,0 (46/1563)                   | (2,2, 3,9)   |

<sup>1</sup> Nu s-au putut determina rezultate pentru doi subiecți cu diagnostic  $\geq$  CIN2 cu testul comparator HPV comparator cu marcă CE din pricina volumului insuficient cauzat de testări repetate.

<sup>2</sup> Nu s-au putut determina rezultate pentru treisprezece subiecți cu diagnostic  $<$  CIN2 cu testul comparator HPV comparator cu marcă CE din cauza volumului insuficient cauzat de testări repetate.

Pentru femeile  $\geq 30$  de ani cu citologie normală, riscul de boală cervicală ( $\geq$  CIN2) este de 7,29 ori mai mare în cazul unui rezultat pozitiv pentru grad ridicat de risc cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV decât în cazul celor cu rezultat negativ cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV. Estimările de risc relativ și intervalele de încredere de 95% ale acestora sunt prezentate în Tabelul 5.

Pentru femeile cu vârstă mai mare sau egală cu 30 de ani, testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV poate fi utilizat pentru determinarea prezenței sau absenței genotipurilor HPV 16 și 18. Riscul de boală cervicală ( $\geq$  CIN2) este de 13,71 ori mai mare în cazul unui rezultat pozitiv pentru HPV16 și/sau HPV18 cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV Test decât în cazul unui rezultat negativ și de 2,51 mai mare în cazul unui rezultat pozitiv pentru HPV16 și/sau HPV18 cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV, în comparație cu rezultatul pozitiv cu testul **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru celelalte 12 tipuri cu grad ridicat de risc. În toate cazurile, limita inferioară a intervalului de încredere de 95% este mai mare decât 1, sugerând un risc statistic mai ridicat de apariție a bolii cervicale în prezența unui rezultat pozitiv la testul HPV.

**Tabelul 5**

**Riscul relativ de boală cervicală ( $\geq$  CIN2, analiză patologică centralizată) la femei de  $\geq 30$  de ani cu citologie normală\***

| Rezultat HPV                                                                                                                   | Risc relativ estimat | Îl 95%*       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|
| Poz. vs. neg.                                                                                                                  | 7,29                 | (3,99, 22,11) |
| 16+/18+ vs. neg.                                                                                                               | 13,71                | (7,31, 41,92) |
| 16+/18+ vs. celelalte 12 tipuri HR+                                                                                            | 2,51                 | (1,73, 3,61)  |
| Notă: S-au rotunjit cu 0,5 valorile zero pentru numărul estimat de subiecți bolnavi în toate cele 1000 de eșantioane bootstrap |                      |               |
| * Îl de 95% este de 2,5, cu percentilă 97,5 a Îl bootstrap pe baza a 1000 de eșantioane bootstrap                              |                      |               |

#### Populație cu NILM ( $\geq 30$ ani) — Evaluarea performanței

Pentru populația cu NILM ( $\geq 30$  ani), sensibilitatea și specificitatea estimate, precum și Îl de 95% pentru rezultate HPV HR pozitive vs. HPV HR negative sunt prezentate, pentru rezultatele neajustate, în Tabelul 6.

Sensibilitatea și specificitatea neajustate ale testului pentru histologie  $\geq$  CIN2 au fost de 83,2% (109/131) cu Îl 95%: 75,9–88,6% și, respectiv, 60,4% (2492/4127) cu Îl 95%: 58,9–61,9%. Sensibilitatea și specificitatea neajustate ale testului **cobas**<sup>®</sup> HPV pentru detectarea histologiei  $\geq$  CIN3 au fost de 90,0% (72/80) cu Îl 95%: 81,5–94,8% și, respectiv, de 60,0% (2506/4178) cu Îl 95%: 58,5–61,5%.

**Tabelul 6**

**Performanța testului **cobas**<sup>®</sup> 4800 HPV pentru populația cu NILM ( $\geq 30$  ani) (estimări neajustate)**

| Diagnostic CPR | Performanță       | Estimare         | Îl 95%       |
|----------------|-------------------|------------------|--------------|
| $\geq$ CIN2    | Sensibilitate (%) | 83,2 (109/131)   | (75,9, 88,6) |
|                | Specificitate (%) | 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) |
|                | Prevalență (%)    | 3,1 (131/4258)   | (2,6, 3,6)   |
| $\geq$ CIN3    | Sensibilitate (%) | 90,0 (72/80)     | (81,5, 94,8) |
|                | Specificitate (%) | 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) |
|                | Prevalență (%)    | 1,9 (80/4258)    | (1,5, 2,3)   |

#### Populație generală ( $\geq 25$ ani) — Performanță comparativă, testare HPV vs. citologie

Performanța testului **cobas**<sup>®</sup> HPV Test și a citologiei pe bază de lichide (PreservCyt<sup>®</sup>) a fost determinată în cadrul unei populații de 40.901 de femei cu vârstă mai mare sau egală cu 25 de ani, indiferent de statutul citologic (populație generală). În cadrul populației generale ( $\geq 25$  de ani), sensibilitatea și specificitatea estimate ale testului **cobas**<sup>®</sup> HPV față de citologie în detectarea  $\geq$  CIN2 și  $\geq$  CIN3 sunt prezentate<sup>38</sup> în Tabelul 7. Sensibilitatea și specificitatea neajustate ale testului **cobas**<sup>®</sup> HPV și ale citologiei pentru detectarea  $\geq$  CIN2 au fost de 88,2% (380/431) cu Îl 95%: 84,8–90,9% și, respectiv, de 51,5% (222/431) cu Îl: 46,8–56,2%. Sensibilitatea și specificitatea neajustate ale testului **cobas**<sup>®</sup> HPV și ale citologiei pentru detectarea  $\geq$  CIN3 au fost de 92,0% (252/274) cu Îl 95%: 88,1–94,6% și, respectiv, de 53,3% (146/274) cu Îl: 47,4–59,1%. Sensibilitatea și specificitatea ajustate cu erorile ale testului **cobas**<sup>®</sup> HPV și ale citologiei pentru detectarea  $\geq$  CIN2 au fost de 90,5% (36343/40163) cu Îl: 90,2–90,8% și, respectiv, de 94,1% (37811/40163) cu Îl: 93,9–94,4%.

**Tabelul 7**  
**Performanță comparată a testului cobas® 4800 HPV și citologiei în detectarea ≥ CIN2 și ≥ CIN3**  
**în cadrul populației generale (≥ 25 de ani)**

|               | Citologie           |             | Test cobas® HPV     |             |
|---------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|
|               | % (n)               | IÎ 95%      | % (n)               | IÎ 95%      |
| <b>≥ CIN2</b> |                     |             |                     |             |
| Sensibilitate | 51,5<br>(222/431)   | (46,8–56,2) | 88,2<br>(380/431)   | (84,8–90,9) |
| Specificitate | 73,4<br>(5428/7392) | (72,4–74,4) | 57,8<br>(4270/7392) | (56,6–58,9) |
| PPV           | 10,2<br>(222/2186)  | (9,3–11,1)  | 10,9<br>(380/3502)  | (10,4–11,3) |
| NPV           | 96,3<br>(5428/5637) | (95,9–96,6) | 98,8<br>(4270/4321) | (98,5–99,1) |
| <b>≥ CIN3</b> |                     |             |                     |             |
| Sensibilitate | 53,3<br>(146/274)   | (47,4–59,1) | 92,0<br>(252/274)   | (88,1–94,6) |
| Specificitate | 73,0<br>(5509/7549) | (72,0–74,0) | 56,9<br>(4299/7549) | (55,8–58,1) |
| PPV           | 6,7<br>(146/2186)   | (6,0–7,4)   | 7,2 (252/3502)      | (6,9–7,5)   |
| NPV           | 97,7<br>(5509/5637) | (97,4–98,0) | 99,5<br>(4299/4321) | (99,2–99,7) |

Limita de detecție: Soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™

Limita de detecție (LoD) pentru genotipurile HPV cu grad ridicat de risc HPV16, HPV18 și HPV31 a fost determinată pentru testul **cobas®** 4800 HPV. LoD au fost evaluate cu: 1) plasmide HPV31, HPV16 și HPV18 în fundal de probe HPV negative grupate recoltate în soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™ și 2) linii de celule HPV pozitive SiHa (HPV16) și HeLa (HPV18) recoltate în soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™ cu fundal de linie de celule HPV negative (HCT-15). Plasmidele și liniile de celule au fost diluate la concentrațiile de mai jos, la nivelurile LoD estimate și peste acestea. S-au testat minimum 60 de replici pentru fiecare plasmidă sau linie de celule recoltate în soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™ pentru fiecare din cele 3 loturi de reactivi. Toate testările în fundal de probe SurePath™ s-au efectuat cu tratament cu soluția tampon de preparare de probe **cobas®**. LoD reprezintă nivelul ADN-ului HPV din probe care obține rezultate pozitive la testare în minimum 95% din cazuri. Tabelele 8 și 9 cuprind rezultatele lotului de reactivi cu LoD cea mai conservatoare (cea mai ridicată) la analiză pentru soluția PreservCyt® și, respectiv, lichidul conservant SurePath™.

**Tabelul 8**  
**Limitele de detecție pentru tipurile HPV 31, 16, 18 și liniile de celule SiHa (HPV16) și HeLa (HPV18)**  
**recoltate în soluție PreservCyt®**

| Tip HPV                  | Titru<br>(copii sau<br>celule/ml) | Număr de rez.<br>pozitive/probe<br>testate | % pozitiv   | Interval de încredere<br>95% |                      |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------------------------------|----------------------|
|                          |                                   |                                            |             | Limită<br>inferioară         | Limită<br>superioară |
| 31                       | 600                               | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>31</b>                | <b>300</b>                        | <b>59/61</b>                               | <b>97%</b>  | <b>89%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 31                       | 150                               | 49/60                                      | 82%         | 70%                          | 90%                  |
| 16                       | 1500                              | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>16</b>                | <b>600</b>                        | <b>60/60</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 16                       | 300                               | 55/61                                      | 90%         | 80%                          | 96%                  |
| 18                       | 1.500                             | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>18</b>                | <b>600</b>                        | <b>60/60</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 18                       | 300                               | 42/61                                      | 69%         | 56%                          | 80%                  |
| SiHa<br>(HPV 16)         | 200                               | 66/66                                      | 100%        | 95%                          | 100%                 |
| <b>SiHa<br/>(HPV 16)</b> | <b>100</b>                        | <b>64/65</b>                               | <b>98%</b>  | <b>92%</b>                   | <b>100%</b>          |
| SiHa<br>(HPV 16)         | 50                                | 57/60                                      | 95%         | 86%                          | 99%                  |
| HeLa<br>(HPV 18)         | 80                                | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>HeLa<br/>(HPV 18)</b> | <b>40</b>                         | <b>60/60</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| HeLa<br>(HPV 18)         | 20                                | 56/60                                      | 93%         | 84%                          | 98%                  |

**Tabelul 9**  
**Limitele de detecție pentru tipurile HPV 31, 16, 18 și**  
**liniile de celule SiHa (HPV16) și HeLa (HPV18) recoltate în lichid conservant SurePath™**

| Tip HPV                  | Titru<br>(copii sau<br>celule/ml) | Număr de rez.<br>pozitive/probe<br>testate | % pozitiv   | Interval de încredere<br>95% |                      |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------------------------------|----------------------|
|                          |                                   |                                            |             | Limită<br>inferioară         | Limită<br>superioară |
| 31                       | 600                               | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>31</b>                | <b>300</b>                        | <b>59/59</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 31                       | 150                               | 54/60                                      | 90%         | 80%                          | 96%                  |
| 16                       | 600                               | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>16</b>                | <b>300</b>                        | <b>59/60</b>                               | <b>98%</b>  | <b>91%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 16                       | 150                               | 40/60                                      | 67%         | 53%                          | 78%                  |
| 18                       | 1.500                             | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>18</b>                | <b>600</b>                        | <b>60/60</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| 18                       | 300                               | 55/59                                      | 93%         | 84%                          | 98%                  |
| SiHa<br>(HPV 16)         | 400                               | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>SiHa<br/>(HPV 16)</b> | <b>200</b>                        | <b>60/60</b>                               | <b>100%</b> | <b>94%</b>                   | <b>100%</b>          |
| SiHa<br>(HPV 16)         | 100                               | 55/60                                      | 92%         | 82%                          | 97%                  |
| HeLa<br>(HPV 18)         | 80                                | 60/60                                      | 100%        | 94%                          | 100%                 |
| <b>HeLa<br/>(HPV 18)</b> | <b>40</b>                         | <b>59/60</b>                               | <b>98%</b>  | <b>91%</b>                   | <b>100%</b>          |
| HeLa<br>(HPV 18)         | 20                                | 43/60                                      | 72%         | 59%                          | 83%                  |

#### Limita de detecție: Roche Cell Collection Medium

Panourile de diluție pentru plasmida HPV31 și liniile de celule HPV16 și HPV18 în fundalul probelor de la paciente grupate, cu rezultat HPV negativ, recoltate în mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt®, au fost testate în paralel. Limita de detecție pentru testul **cobas**® 4800 HPV a fost comparabilă.

#### Verificarea inclusivității

Pentru a verifica capacitatea **cobas**® 4800 HPV de detectare cu precizie a genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc, s-a determinat limita de detecție (LoD) (tabelele 10 și 11) pentru genotipurile 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68. Sensibilitatea testului **cobas**® 4800 HPV pentru genotipurile HPV 16, 18 și 31 a fost determinată în cadrul studiului privind limita de detecție descris anterior în prezentul prospect. Concentratele de plasmide pentru fiecare genotip HPV au fost diluate în soluție PreservCyt® sau lichid conservant SurePath™ cu celule HCT-15 HPV negative la concentrațiile de mai jos, la LoD estimate și peste acestea. S-a folosit un lot de reactivi pentru a obține minimum 48 de replici pentru fiecare nivel pozitiv în fiecare mediu. Pentru testare de probe recoltate în lichid conservant SurePath™ tratate cu soluție tampon de preparare de probe **cobas**® (Tabelul 11), materialul de fundal a fost preparat din probe de frotiu cervical recoltate în lichid conservant SurePath™ și testate cu 24 de replici a câte două loturi de reactivi. Pentru fiecare tip de HPV, LoD raportată a fost definită ca fiind concentrația de testare cu rată de succes  $\geq 95\%$  pentru rezultate pozitive la toate concentrațiile mai mari cu rată de succes de minimum 95%.

**Tabelul 10**  
**Rezumat, limita de detecție cu cobas® 4800 HPV a genotipurilor cu grad ridicat de risc pentru studiul de inclusivitate a genotipurilor (soluție PreservCyt®)**

| Tip de ADN HPV | LoD (copii/ml) | Număr de rez. pozitive/probe testate | Rată de succes | Interval de încredere 95% |                   |
|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------|
|                |                |                                      |                | Limită inferioară         | Limită superioară |
| 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%              |

**Tabelul 11**  
**Rezumat, limita de detecție cu cobas® 4800 HPV a genotipurilor cu grad ridicat de risc pentru studiul de inclusivitate a genotipurilor (lichid conservant SurePath™)**

| Tip de ADN HPV | LoD (copii/ml) | Număr de rez. pozitive/probe testate | Rată de succes | Interval de încredere 95% |                   |
|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------|
|                |                |                                      |                | Limită inferioară         | Limită superioară |
| 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%              |

#### Precizie: Soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™

Precizia internă a fost examinată cu ajutorul componentelor panoului pregătite pentru studiul privind limita de detecție descris în prezentul prospect. Niveluri egale cu limita de detecție și superioare au fost utilizate în analiza preciziei. Panourile au fost pregătite prin adăugarea de plasmide pentru HPV31, HPV16 și HPV18 în fundal de probe HPV de la paciente negative, grupate, recoltate soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™. Toate testările în fundal de probe SurePath™ s-au efectuat cu tratament cu soluția tampon de preparare de probe **cobas**®.

Ratele de succes pentru rezultate pozitive pentru componentele panoului (soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™) la niveluri egale cu LoD și superioare sunt prezentate în Tabelele 12 și, respectiv, 13. Ratele de succes au fost peste 95% pentru toate panourile aferente nivelurilor plasmidelor. Variația valorilor Ct a fost analizată, iar contribuțiile loturilor de reactivi, sistemelor și variațiile între secvențe de rulare și în cadrul aceleiași secvențe de rulare s-au calculat și rezumat în Tabelul 14 pentru soluția PreservCyt® și în Tabelul 15 pentru lichidul conservant SurePath™. Tabelul 16 prezintă valoarea AS Ct și % CV al componentelor variației pentru soluția PreservCyt®. Tabelul 17 prezintă valoarea AS Ct și % CV al componentelor variației pentru lichidul conservant SurePath™.

**Tabelul 12**  
**Rezumat, rate de succes pentru studiul privind precizia cobas® 4800 HPV la niveluri egale cu LoD sau superioare (în soluție PreservCyt®)**

| Ținta | Nivel panou | Concentrație (copii sau celule/ml) | N teste | N poz. | Rată de succes | Îl 95% pentru rata de succes |                   |
|-------|-------------|------------------------------------|---------|--------|----------------|------------------------------|-------------------|
|       |             |                                    |         |        |                | Limită inferioară            | Limită superioară |
| 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%              |

**Tabelul 13**  
**Rezumat, rate de succes pentru studiul privind precizia cobas® 4800 HPV la niveluri egale cu LoD sau superioare (în lichid conservant SurePath™)**

| Ținta | Nivel panou | Concentrație (copii sau celule/ml) | N teste | N poz. | Rată de succes | Îl 95% pentru rata de succes |                   |
|-------|-------------|------------------------------------|---------|--------|----------------|------------------------------|-------------------|
|       |             |                                    |         |        |                | Limită inferioară            | Limită superioară |
| 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%              |

**Tabelul 14**  
**Analiza componentelor variației valorii Ct pentru nivelurile panourilor din studiul privind precizia cobas® 4800 HPV preparate în soluție PreservCyt®**

| Ținta | Nivel panou | N   | Curbură medie | Componente variație/Contribuție procentuală |        |                    |           |       |
|-------|-------------|-----|---------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|-----------|-------|
|       |             |     |               | Lot reactivi                                | Sistem | Secvență de rulare | Aleatoriu | Total |
| 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%  |

**Tabelul 15**  
**Analiza componentelor varianței valorii Ct pentru nivelurile panourilor din studiul privind precizia cobas® 4800 HPV preparate în lichid conservant SurePath™**

| Ținta | Nivel panou | N   | Curbură medie | Componente varianță/Contribuție procentuală |        |                    |           |       |
|-------|-------------|-----|---------------|---------------------------------------------|--------|--------------------|-----------|-------|
|       |             |     |               | Lot reactivi                                | Sistem | Secvență de rulare | Aleatoriu | Total |
| 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%  |

**Tabelul 16**  
**Analiza componentelor varianței valorii AS Ct și a % CV pentru nivelurile panourilor din studiul privind precizia cobas® 4800 HPV preparate în soluție PreservCyt®**

| Ținta | Nivel panou | N   | Curbură medie | Componente AS/% CV |        |                    |           |       |
|-------|-------------|-----|---------------|--------------------|--------|--------------------|-----------|-------|
|       |             |     |               | Lot reactivi       | Sistem | Secvență de rulare | Aleatoriu | Total |
| 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% |

**Tabelul 17**  
**Analiza componentelor varianței valorii AS Ct și a % CV pentru nivelurile panourilor din studiul privind precizia cobas® 4800 HPV preparate în lichid conservant SurePath™**

| Ținta | Nivel panou | N   | Curbură medie | Componente AS/% CV |        |                    |           |       |
|-------|-------------|-----|---------------|--------------------|--------|--------------------|-----------|-------|
|       |             |     |               | Lot reactivi       | Sistem | Secvență de rulare | Aleatoriu | Total |
| 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% |

#### Precizie: Roche Cell Collection Medium

Panourile au fost preparate prin adăugare de ADN pentru liniile de celule HPV16 și HPV18 într-un fundal de probe HPV de la paciente negative, grupate, recoltate în mediu de prelevare Roche la niveluri egale cu LoD și superioare. Testarea panourilor preparate în mediu de prelevare de celule Roche au demonstrat precizie comparabilă cu cea a panourilor preparate în soluție PreservCyt®.

#### Specificitate analitică

Pentru determinarea specificității analitice a testului **cobas®** 4800 HPV s-a analizat un panou de bacterii, fungi și virusuri, inclusiv cu prezență obișnuită în tractul urogenital feminin, precum și de tipuri de papilomavirus uman clasificate cu grad de risc redus sau nedeterminat. Organismele enumerate în Tabelul 18 au fost adăugate la concentrații ridicate ( $\geq 1 \times 10^3$  unități/reacție) la fundal de probe HPV negative în soluție PreservCyt® și la probe HPV negative în soluție PreservCyt® la care s-a adăugat ADN din plasmide HPV 31, HPV16 și HPV18 la niveluri de 3 ori mai mari decât LoD. Organismele marcate cu asterisc au fost testate și cu fundal de probe în lichid conservant SurePath™, în aceleași condiții. Organismele cu dublu asterisc au fost testate exclusiv cu fundal de probe în SurePath™. Toate testările în fundal de probe SurePath™ s-au efectuat cu tratament cu soluția tampon de preparare de probe **cobas®**. Rezultatele au indicat că niciunul dintre aceste organisme nu a interferat cu detectarea ADN-ului plasmidial HPV31, HPV16 și HPV18 și nu a produs rezultate fals pozitive în proba HPV negativă.

**Tabelul 18**  
**Microorganisme testate pentru specificitatea analitică**

|                                       |                                            |                                    |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Achromobacter xerosis</i>          | <i>Haemophilus ducreyi</i>                 | <i>Streptococcus agalactiae</i> *  |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>    | Virusul hepatitei B (HBV)                  | <i>Streptococcus anginosus</i>     |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>          | Virusul Herpes Simplex 1*                  | <i>Streptococcus faecalis</i> **   |
| <i>Acinetobacter sp. Genospecie 3</i> | Virusul Herpes Simplex 2*                  | <i>Streptococcus pyogenes</i> *    |
| <i>Actinomyces israelii</i>           | Virusul imunodeficienței umane (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 breve</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 Serogroup A</i>  | HPV 61                             |
| <i>Corynebacterium glutamicum</i>     | <i>Pasteurella multocida</i>               | HPV 62                             |
| Citomegalovirus*                      | <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                             |
| Virusul Epstein Barr*                 | <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>        | -                                  |

\* Testate cu fundal de probe în PreservCyt® și SurePath™

\*\* Testate exclusiv cu fundal de probe în SurePath™

## Substanțe interferente

Pentru a evalua efectele substanțelor interferente endogene și exogene potențial prezente în probele de frotiu cervical HPV pozitive și HPV negative s-au utilizat probe HPV pozitive și negative, precum și probe artificiale. Materialele de testare utilizate în aceste studii sunt descrise în Tabelul 19. Concentrațiile substanțelor endogene și exogene testate sunt reprezentative pentru situațiile care pot să apară în timpul prelevării probelor.

Ca substanțe interferente potențial prezente în probele de frotiu cervical s-au utilizat sânge integral, celule sanguine mononucleate periferice (PBMC) și mucus cervical. Toate testările în fundal de probe SurePath™ s-au efectuat cu tratament cu soluția tampon de preparare de probe **cobas**®. Nivelurile pentru fiecare din substanțele potențial interferente testate și observațiile privind performanța sunt descrise în Tabelul 20. Nu s-au observat interferențe din partea PBMC ori a mucusului cervical la nivelurile testate. Sângele integral nu a prezentat interferențe în cantități detectabile vizual de până la 2% în mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt®. Sângele integral nu a prezentat interferențe în cantități detectabile vizual de până la 4% în lichid conservant SurePath™.

**Tabelul 19**  
**Descrierea probelor pentru testele de interferență**

| Tip probă                                                                      | Descriere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Probe de frotiu cervical HPV pozitive                                          | S-au alicotat 10 probe separate HPV pozitive recoltate în soluție PreservCyt® pentru testare cu și fără substanțe interferente endogene.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Probe de frotiu cervical HPV negative                                          | S-au alicotat 10 probe separate HPV negative recoltate în soluție PreservCyt® pentru testare cu și fără substanțe interferente endogene.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Probă artificială de frotiu cervical HPV pozitivă                              | S-au diluat probe HPV pozitive (canalul 1) în soluție PreservCyt® cu probă HPV negativă la aproximativ 3 × LoD. S-au adăugat plasmide pentru tipurile HPV 16 (canalul 2) și 18 (canalul 3) la ~3 × LoD. S-au adăugat la probe HPV negative recoltate în mediu de prelevare de celule Roche plasmidă pentru tipul HPV31 și ADN din liniile de celule HPV16 și HPV18 la ~3 × LoD. |
| 3 × LoD în probe în soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™ grupate | S-au diluat plasmide pentru tipurile HPV 31, 16 și 18 la câte 3 × LoD în probe negative în soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™.                                                                                                                                                                                                                                  |

**Tabelul 20**  
**Rezultatele testelor de interferență cu substanțe interferente endogene**

| Substanță interferentă testată | Concentrații testate                                          | Interferență observată |           |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
|                                |                                                               | PreservCyt®            | SurePath™ |
| Sânge integral                 | 1%, 1,5%, 2%, 3%, 4%, 6%, 8% v/v                              | Peste 2%               | Peste 4%  |
| PBMC                           | 10 <sup>4</sup> , 10 <sup>5</sup> , 10 <sup>6</sup> celule/ml | Fără                   | Fără      |
| Mucus cervical                 | Mucus obținut prin chiuretaj cervical standard                | Fără                   | Fără      |

S-au testat, în total, ca substanțe interferente, 18 produse de igienă feminină și contraceptive disponibile fără rețetă. Tipurile de substanțe potențial interferente testate și observațiile privind performanța în probe grupate recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™ la 3 × LoD sunt descrise în Tabelul 21.

**Tabelul 21**  
**Rezultatele testelor de interferență cu substanțe interferente exogene**

| Descrierea substanței interferente                                                                                                                      | Interferență observată |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Geluri și spume contraceptive                                                                                                                           | Fără                   |
| Lubrifianți vaginali                                                                                                                                    | Da*                    |
| Substanță de irigare vaginală                                                                                                                           | Fără                   |
| Creme antifungice cu 1% clotrimazol, clorhidrat de fenazopiridină, 1% hidroclorizol, 2% nitrat de miconazol, unguent cu 6,5% tioconazol, 20% benzocaină | Fără                   |

\* Replens® (gel topic hidratant) a produs rezultate negative în replicile probelor grupate în lichid conservant SurePath™ la 3 × LoD. Interferența s-a observat și în cazul probelor în SurePath™ tratate cu soluție tampon de preparare de probe **cobas**®. Produsele de igienă vaginală RepHresh® au produs rezultate negative în replicile probelor grupate în mediu de prelevare de celule Roche și soluție PreservCyt® la 3 × LoD.

Stabilitate timp de 6 săptămâni la 2–30 °C a probelor recoltate în SurePath™ tratate cu soluție tampon de preparare de probe **cobas®**

La trei probe HPV negative recoltate în SurePath™ s-a adăugat material pozitiv pentru HPV tip 51 în SurePath™ pentru a obține grupe de probe cu rezultat pozitiv, puternic pozitiv și slab pozitiv. Grupa de probe slab pozitive a prezentat rezultate aproximativ la limita de detecție (LoD) la testul din Ziua 0, înainte de a fi tratată cu soluție tampon de preparare de probe **cobas®**. Grupele de probe au fost stocate la 32 °C și testate la intervale de maximum 6 săptămâni. Materialele grupate au fost tratate pentru inversarea reticulărilor induse matriceal, iar apoi analizate cu testul **cobas®** 4800 HPV Test la fiecare coordonată temporală prestabilită. Toate cele trei grupe de probe au menținut medii Ct sub valoarea clinică de cutoff pentru HPV tip 51 (40,0 pe canalul 1) în întreaga perioadă de stocare de 6 săptămâni (vezi Tabelul 22).

**Tabelul 22**  
**Stabilitate timp de 6 săptămâni a probelor recoltate în SurePath™**  
**tratate cu soluție tampon de preparare de probe cobas®**

| Grupe de probe<br>SurePath™ | Valori Ct medii* |             |             |             |             |
|-----------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                             | Ziua 0           | Săptămâna 1 | Săptămâna 3 | Săptămâna 4 | Săptămâna 6 |
| <b>Puternic pozitiv</b>     | 28,7             | 30,1        | 30,3        | 30,6        | 31,1        |
| <b>Pozitiv</b>              | 32,9             | 33,5        | 34,1        | 33,9        | 34,6        |
| <b>Slab pozitiv (~LoD)</b>  | 36,9             | 37,9        | 38,0        | 38,8        | 38,7        |

\* La coordonatele temporale pentru rezultat slab pozitiv s-au testat 40 de replici, pentru rezultat pozitiv, 30 de replici, iar pentru rezultat puternic pozitiv, 20 de replici

Corelarea rezultatelor din probe autoprelevate folosind FLOQSwab® 552C.80 și cele prelevate de către clinician

S-a efectuat o comparare a rezultatelor obținute din probe vaginale autoprelevate și din probe de frotiu cervical prelevate de un clinician, folosind perechi de probe de la 744 de femei eligibile pentru screening.

Fiecare femeie și-a prelevat, mai întâi, proba folosind un FLOQSwab® 552C.80 (Copan, Italia), care a fost suspendată în Roche Cell Collection Medium sau în soluție PreservCyt® după prelevare. O a doua probă a fost prelevată de către clinician pe durata aceluiași consult folosind protocolul standardului de îngrijire; proba prelevată de clinician a fost suspendată în același tip de mediu ca proba autoprelevată. Rata rezultatelor nevalide pentru rezultatele probelor autoprelevate și pentru cele prelevate de către clinician a fost de 4,6% și, respectiv, 0,3%. Un total de 708 de perechi de rezultate valide au fost utilizate pentru analiza de corelare. Probele pozitive pentru oricare dintre cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test (HPV-HR) au fost considerate pozitive; probele cu rezultate negative pentru toate cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test au fost considerate negative.

Rezultatele corelării și concordanțele procentuale pozitive, negative și globale calculate, împreună cu intervalele de încredere de 95% sunt prezentate în Tabelul 23.

**Tabelul 23**  
**Corelarea rezultatelor pentru probele vaginale autoprelevate cu FLOQSwab® 552C.80 și probele de frotiu cervical prelevate de către clinician**

|                                                                        |         | Probă de frotiu cervical prelevată de<br>clinician |         | Total |
|------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|---------|-------|
|                                                                        |         | Rezultat 14 HR                                     |         |       |
|                                                                        |         | Pozitiv                                            | Negativ |       |
| Probă vaginală autoprelevată cu<br>FLOQSwab® 552C.80<br>Rezultat 14 HR | Pozitiv | 161                                                | 48      | 209   |
|                                                                        | Negativ | 22                                                 | 477     | 499   |
| Total                                                                  |         | 183                                                | 525     | 708   |

|                                               | Rezultat (%) | Interval de încredere 95% |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------|
| <b>Concordanță procentuală pozitivă (CPP)</b> | 88,0%        | 82,5–91,9%                |
| <b>Concordanță procentuală negativă (CPN)</b> | 90,8%        | 88,1–93,0%                |
| <b>Concordanță procentuală globală (CPG)</b>  | 90,1%        | 87,7–92,1%                |

#### Corelarea rezultatelor din probe autoprelevate folosind peria Evalyn® Brush și cele prelevate de către clinician

S-a efectuat o comparare a rezultatelor obținute din probe vaginale autoprelevate și din probe de frotiu cervical prelevate de un clinician, folosind perechi de probe de la 784 de femei eligibile pentru screening.

Fiecare femeie și-a prelevat, mai întâi, proba folosind o perie Evalyn® Brush (Rovers, Țările de Jos), care a fost suspendată în Roche Cell Collection Medium sau în soluție PreservCyt® după prelevare. O a doua probă a fost prelevată de către clinician pe durata aceluiași consult folosind protocolul standardului de îngrijire; proba prelevată de clinician a fost suspendată în același tip de mediu ca proba autoprelevată. Rata rezultatelor nevalide pentru rezultatele probelor autoprelevate și pentru cele prelevate de către clinician a fost de 4,7% și, respectiv, 0,4%. Un total de 742 de perechi de rezultate valide au fost utilizate pentru analiza de corelare. Probele pozitive pentru oricare dintre cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test (HPV-HR) au fost considerate pozitive; probele cu rezultate negative pentru toate cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test au fost considerate negative.

Rezultatele corelării și concordanțele procentuale pozitive, negative și globale calculate, împreună cu intervalele de încredere de 95% sunt prezentate în Tabelul 24.

**Tabelul 24**

#### **Corelarea rezultatelor pentru probele vaginale autoprelevate folosind peria Evalyn® Brush și probele de frotiu cervical prelevate de către clinician**

|                                                                          |         | Probă de frotiu cervical prelevată de<br>clinician<br>Rezultat 14 HR |         | Total |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|---------|-------|
|                                                                          |         | Pozitiv                                                              | Negativ |       |
| Probă vaginală autoprelevată cu peria<br>Evalyn® Brush<br>Rezultat 14 HR | Pozitiv | 195                                                                  | 37      | 232   |
|                                                                          | Negativ | 25                                                                   | 485     | 510   |
| Total                                                                    |         | 220                                                                  | 522     | 742   |

|                                        | Rezultat (%) | Interval de încredere 95% |
|----------------------------------------|--------------|---------------------------|
| Concordanță procentuală pozitivă (CPP) | 88,6%        | 83,8–92,2%                |
| Concordanță procentuală negativă (CPN) | 92,9%        | 90,4–94,8%                |
| Concordanță procentuală globală (CPG)  | 91,6%        | 89,4–93,4%                |

## REFERINȚE

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, 48<sup>th</sup> 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.

| Informații versiune document |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doc Rev. 23.0<br>11/2023     | <p>Tabelul 23 corectat.</p> <p>A fost corectată formatarea, după caz.</p> <p>A fost actualizată marca <b>cobas®</b>.</p> <p>Contactați reprezentantul local Roche dacă aveți orice fel de întrebări.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Doc Rev. 24.0<br>08/2024     | <p>Au fost actualizate informațiile referitoare la pericole pentru kiturile de preparare a probelor.</p> <p>Au fost actualizate informațiile referitoare la pericole pentru kiturile Liquid Cytology Preparation Kit și Wash Buffer Kit.</p> <p>A fost actualizată declarația autorității competente.</p> <p>A fost eliminat numărul de material și numărul versiunii de deasupra simbolului EC REP pentru a nu exista informații redundante.</p> <p>A fost eliminat simbolul Rx Only de pe prima pagină.</p> <p>A fost actualizată pagina cu simbolurile armonizate.</p> <p>Contactați reprezentantul local Roche dacă aveți orice fel de întrebări.</p> |

Rezumatul raportului privind siguranța și performanța poate fi găsit accesând următorul link: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

### Asistență tehnică

Pentru asistență tehnică, vă rugăm să contactați reprezentanța locală din regiunea dvs.:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

### Producător și importator



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

Fabricat în SUA



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

### Mărci comerciale și brevete

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

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Următoarele simboluri sunt de acum utilizate pe etichetele produselor de diagnostic Roche PCR.

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                              |                                                                                       |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Age/DOB</b>                                                                      | Vârsta sau data nașterii                                                                                                                                                        |    | Dispozitiv nedestinat testării în proximitatea pacientului                                   | <b>QS IU/PCR</b>                                                                      | Copii UI per reacție PCR, utilizați Unitățile Internaționale (UI) QS per reacție PCR pentru calcularea rezultatelor. |
|    | Software auxiliar                                                                                                                                                               |    | Dispozitiv nedestinat autotestării                                                           | <b>SN</b>                                                                             | Număr de serie                                                                                                       |
| <b>Assigned Range [copies/mL]</b>                                                   | Interval atribuit (copii/mL)                                                                                                                                                    |    | Distribuitor<br>(Notă: Țara/regiunea aplicabilă poate fi indicată sub simbol.)               | <b>Site</b>                                                                           | Centru                                                                                                               |
| <b>Assigned Range [IU/mL]</b>                                                       | Interval atribuit (UI/mL)                                                                                                                                                       |    | A nu se reutiliza                                                                            | <b>Procedure Standard</b>                                                             | Procedură standard                                                                                                   |
| <b>EC REP</b>                                                                       | Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană                                                                                                                                 |    | Feminin                                                                                      | <b>STERILE EO</b>                                                                     | Sterilizat cu oxid de etilenă                                                                                        |
| <b>BARCODE</b>                                                                      | Fișa de date cu coduri de bare                                                                                                                                                  |    | Exclusiv pentru evaluarea performanței IVD                                                   |    | A se păstra la întuneric                                                                                             |
| <b>LOT</b>                                                                          | Cod lot                                                                                                                                                                         | <b>GTIN</b>                                                                         | Cod articol internațional (Global Trade Item Number)                                         |    | Limită de temperatură                                                                                                |
|    | Riscuri biologice                                                                                                                                                               |    | Importator                                                                                   |    | Fișier de definire a testului                                                                                        |
| <b>REF</b>                                                                          | Număr de catalog                                                                                                                                                                | <b>IVD</b>                                                                          | Dispozitiv medical de diagnostic <i>in vitro</i>                                             |   | Cu această parte în sus                                                                                              |
|  | Marcajul de conformitate CE; acest dispozitiv este conform cu cerințele aplicabile pentru marcajul CE aferent unui dispozitiv medical destinat diagnosticării <i>in vitro</i> . | <b>LLR</b>                                                                          | Limita inferioară a intervalului atribuit                                                    | <b>Procedure UltraSensitive</b>                                                       | Procedură ultrasensibilă                                                                                             |
| <b>Collect Date</b>                                                                 | Data colectării                                                                                                                                                                 |  | Masculin                                                                                     | <b>UDI</b>                                                                            | Identificator unic dispozitiv                                                                                        |
|  | Consultați instrucțiunile de utilizare                                                                                                                                          |  | Producător                                                                                   | <b>ULR</b>                                                                            | Limita superioară a intervalului atribuit                                                                            |
|  | Conține o cantitate suficientă pentru $<n>$ teste                                                                                                                               | <b>CONTROL -</b>                                                                    | Control negativ                                                                              | <b>Urine Fill Line</b>                                                                | Linie de umplere urină                                                                                               |
| <b>CONTENT</b>                                                                      | Conținut kit                                                                                                                                                                    |  | Nesteril                                                                                     | <b>Rx Only</b>                                                                        | Nu mai pentru SUA: Legea federală permite vânzarea acestui dispozitiv numai de către sau la comanda unui medic.      |
| <b>CONTROL</b>                                                                      | Control                                                                                                                                                                         |  | Nume pacient                                                                                 |  | Termen de valabilitate                                                                                               |
|  | Data fabricării                                                                                                                                                                 |  | Număr pacient                                                                                |                                                                                       |                                                                                                                      |
|  | Dispozitiv destinat testării în proximitatea pacientului                                                                                                                        |  | Dezlipiți aici                                                                               |                                                                                       |                                                                                                                      |
|  | Dispozitiv destinat autotestării                                                                                                                                                | <b>CONTROL +</b>                                                                    | Control pozitiv                                                                              |                                                                                       |                                                                                                                      |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                 | <b>QS copies / PCR</b>                                                              | Copii QS per reacție PCR, utilizați copii QS per reacție PCR pentru calcularea rezultatelor. |                                                                                       |                                                                                                                      |