



Rx Only

## **cobas<sup>®</sup> HPV**

---

### **Prueba cualitativa de ácidos nucleicos para uso en los cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800 Systems**

Para diagnóstico *in vitro*

#### **Para uso en el sistema cobas 5800:**

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

#### **Para uso en sistemas cobas 6800/8800:**

<b>cobas<sup>®</sup> HPV</b>	P/N: 07460155190 o P/N: 09040544190
<b>cobas<sup>®</sup> HPV Positive Control Kit</b>	P/N: 07460171190 o P/N: 09040552190
<b>cobas<sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit</b>	P/N: 07002238190 o P/N: 09051953190

# Tabla de contenido

<b>Uso previsto .....</b>	<b>5</b>
<b>Advertencia .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumen y explicación de la prueba.....</b>	<b>6</b>
Antecedentes y motivos para el uso de la prueba del HPV .....	6
Explicación de la prueba.....	7
Principios del procedimiento .....	7
<b>Reactivos y materiales.....</b>	<b>8</b>
Reactivos y controles de cobas® HPV .....	8
Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras.....	10
Requisitos de almacenamiento y manipulación.....	11
Material adicional necesario para el cobas® 5800 System .....	13
Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems.....	14
Instrumentos y software necesarios.....	14
Material adicional necesario para la recogida de muestras para cobas® HPV .....	15
Materiales adicionales necesarios para el alicuotado de muestras para cobas® HPV.....	15
<b>Precauciones y requisitos de manipulación.....</b>	<b>16</b>
Advertencias y precauciones.....	16
Manipulación de reactivos .....	16
Buenas prácticas de laboratorio.....	17
<b>Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....</b>	<b>17</b>
Obtención de las muestras .....	17
Transporte de las muestras .....	17
Almacenamiento de las muestras.....	18
<b>Instrucciones de uso .....</b>	<b>18</b>
Preparación de las muestras.....	18
cobas® 5800 System.....	18
cobas® 5800/6800/8800 Systems .....	18
Notas sobre el procedimiento.....	19

Ejecución de la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System.....	19
Ejecución de la prueba cobas® HPV en los cobas® 6800/8800 Systems.....	21
<b>Resultados .....</b>	<b>22</b>
Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System .....	22
Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems.....	22
Interpretación de los resultados .....	23
cobas® HPV para el software del cobas® 5800 System v1.0 o posterior .....	23
cobas® HPV para el software del cobas® 6800/8800 System v1.4 o posterior .....	24
<b>Limitaciones del procedimiento .....</b>	<b>26</b>
<b>Evaluación no clínica del rendimiento .....</b>	<b>28</b>
Características clave de rendimiento .....	28
Límite de detección (LoD) del valor de corte clínico.....	28
Equivalencia entre el cobas® 5800 System y el cobas® 6800/8800 Systems respecto a los niveles del LoD para cobas® HPV .....	28
Inclusividad .....	29
Precisión.....	30
Especificidad analítica.....	32
Interferencia .....	33
Inhibición competitiva.....	34
Contaminación por arrastre.....	34
<b>Evaluación clínica del rendimiento .....</b>	<b>35</b>
Resultados previstos.....	35
Rendimiento clínico.....	38
Población con ASCUS (25-65 años) - evaluación del rendimiento.....	39
Población con ASCUS (25-65 años) - estimaciones de riesgo absoluto y relativo .....	43
Población con NILM (30-65 años) - características del rendimiento .....	47
Población con NILM (30-65 años) - cocientes de probabilidad .....	49
Población con NILM (30-65 años) - estimaciones de riesgo absoluto y relativo.....	51
Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para mujeres de 25-65 años.....	53
Concordancia con un comparador compuesto para la población con ASCUS (25-65 años) y con NILM (30-65 años).....	54

Población de cribado primario (25-65 años) - evaluación del rendimiento .....	56
Algoritmos de cribado .....	57
Población de cribado primario (25-65 años) - estimaciones de riesgos .....	61
Población de cribado primario (25-65 años) - riesgos de lesiones en mujeres con resultado citológico NILM y resultado negativo de la prueba <b>cobas</b> ® 6800/8800 HPV .....	63
Población de cribado primario (25-65 años) - beneficios y riesgos por cada 10.000 mujeres .....	63
Población de cribado primario (25-65 años) - beneficios y riesgos por cada 100 procedimientos de colposcopia.....	64
Rendimiento por estado de vacunación.....	65
Comparación de los resultados de la prueba <b>cobas</b> ® 6800/8800 HPV para muestras clínicas prealícuota frente a postalícuota .....	67
Concordancia de los resultados de <b>cobas</b> ® HPV entre el <b>cobas</b> ® 5800 System y los <b>cobas</b> ® 6800/8800 Systems.....	69
Análisis de regresión de Deming.....	70
<b>Reproducibilidad entre centros .....</b>	<b>71</b>
<b>cobas</b> ® 6800/8800 Systems.....	71
<b>cobas</b> ® 5800 System .....	77
<b>Variabilidad entre lotes .....</b>	<b>80</b>
<b>Información adicional .....</b>	<b>87</b>
Características principales del ensayo .....	87
Símbolos .....	88
Asistencia técnica .....	89
Fabricante y distribuidor.....	89
Marcas registradas y patentes.....	89
Copyright.....	89
Bibliografía.....	90
Revisión del documento .....	92

## Uso previsto

La prueba cobas® HPV para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems (cobas® HPV) es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección del virus de papiloma humano en muestras cervicales obtenidas por personal médico mediante cepillo/espátula endocervical o escobilla cervical y conservadas en solución ThinPrep® Pap Test™ PreservCyt®. Esta prueba detecta los genotipos de HPV de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.

La prueba cobas® HPV se ha concebido para su uso en el cribado rutinario de cáncer cervical según las directrices médicas profesionales, incluido el cribado por resultado citológico ASCUS, el co-test (o prueba conjunta) con citología y el cribado primario de HPV de mujeres para valorar el riesgo de lesiones precancerosas y de cáncer cervical. Es preciso realizar un seguimiento de las pacientes de acuerdo con las directrices médicas profesionales, los resultados de un cribado anterior, el historial médico y otros factores de riesgo.

## Advertencia

La prueba cobas® HPV **NO** está indicada para las aplicaciones siguientes:

- Para determinar la necesidad de un tratamiento (p. ej., tratamiento excisional o ablativo del cérvix) en ausencia de displasia cervical de alto grado. Es necesario supervisar detenidamente a las pacientes con resultados positivos para HPV16/18 a fin de observar si se produce desarrollo de displasia cervical de alto grado, según las directrices de prácticas actuales.
- Para pacientes a las que se ha practicado una histerectomía.
- Para su uso con muestras distintas a las obtenidas por personal médico mediante cepillo/espátula endocervical o escobilla cervical y conservadas en solución ThinPrep® Pap Test™ PreservCyt®.

Los casos de cáncer de cérvix negativos al HPV son muy reducidos.<sup>1,2</sup> Además, cabe recordar que ninguna prueba de cribado de cáncer posee una sensibilidad del 100 %. El uso de este dispositivo para el cribado primario de cáncer cervical debe realizarse tras revisar detenidamente las características de rendimiento descritas en este documento así como las recomendaciones de las directrices profesionales.

No se ha evaluado el uso de esta prueba para la gestión de mujeres que se han sometido previamente a un tratamiento ablativo o excisional o que están embarazadas.

# Resumen y explicación de la prueba

## Antecedentes y motivos para el uso de la prueba del HPV

El virus del papiloma humano (HPV) es un virus ADN bicatenario pequeño, sin envoltura y con un genoma de unos 8.000 nucleótidos. Existen más de 140 genotipos<sup>3,4</sup> distintos del HPV y aproximadamente 40 genotipos distintos pueden infectar la mucosa anogenital humana.<sup>5,6</sup> Catorce genotipos del HPV se clasifican como carcinogénicos o de alto riesgo (AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Cabe destacar que el HPV66 se ha clasificado recientemente como “posiblemente carcinogénico”, dada su prevalencia relativamente baja en los carcinomas cervicales invasivos.<sup>8,9</sup>

Las infecciones persistentes por estos genotipos de HPV de alto riesgo son la causa principal de cáncer cervical y de su afección precursora, la neoplasia intraepitelial cervical (CIN).<sup>6</sup> Las infecciones de transmisión sexual con HPV son muy comunes. Se estima que hasta un 75 % de la población femenina ha estado expuesta al HPV en algún momento de su vida.<sup>10</sup> Sin embargo, la mayoría de las infecciones desaparecen al cabo de 1-2 años.<sup>10</sup> La mayoría de los casos de cáncer cervical y las muertes que causa pueden evitarse mediante la detección temprana de lesiones precancerosas en el cérvix que permita aplicar un tratamiento a tiempo. En los países desarrollados en los que se aplican programas de detección de cáncer cervical se utiliza el examen de Pap desde mediados de los años 50 como herramienta principal para detectar síntomas precursores del cáncer cervical. A pesar de que se ha reducido drásticamente la tasa de mortalidad por cáncer cervical en estos países, los métodos de examen de Pap y la subsiguiente citología líquida requieren que la interpretación la efectúen citopatólogos con gran experiencia y presentan una elevada tasa de falsos negativos. Las anomalías citológicas se deben principalmente a la infección por el HPV; no obstante, algunas variaciones inflamatorias o de las muestras pueden dar lugar a falsos positivos en la citología. El cribado de un resultado de citología anómala conlleva una repetición de la prueba, una colposcopia y una biopsia para descartar la presencia de lesiones precancerosas de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior;  $\geq$  CIN2). Por este motivo, actualmente se está incrementando el uso de pruebas que permiten detectar la infección por estos genotipos de HPV de AR en los programas de cribado de cáncer cervical para mejorar la prevención de esta enfermedad y el tratamiento clínico de las pacientes.<sup>12</sup> Las pruebas del ácido nucleico (ADN) mediante la PCR constituyen un método no invasivo para determinar la presencia de una infección cervical por HPV. La implementación adecuada de las pruebas de ácidos nucleicos para detectar HPV puede aumentar la sensibilidad de los programas de cribado de cáncer cervical gracias a la detección precoz de lesiones de alto riesgo en mujeres de más de 25 años y a la reducción de las pruebas de colposcopia y tratamientos innecesarios en pacientes de más de 21 años con citología con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Por este motivo, actualmente se está incrementando el uso de pruebas que permiten detectar la infección por estos genotipos de HPV de AR en los programas de cribado de cáncer cervical para mejorar la prevención de esta enfermedad.<sup>12</sup>

En las directrices “2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests” se reconoció la conveniencia del uso de una combinación de citología cervical, pruebas para la detección del HPV y pruebas para la identificación del tipo específico del HPV para mujeres en el cribado de cáncer cervical.<sup>13</sup> Una de las primeras y más habituales aplicaciones de las pruebas de HPV ha sido su uso para el tratamiento (remisión a colposcopia) de mujeres con anomalías citológicas cervicales dudosas (ASCUS).<sup>14</sup> Asimismo, las directrices revisadas y actualizadas actualmente recomiendan la combinación de una citología con una prueba de HPV (co-test) como el método preferido para el cribado de mujeres  $\geq$  30 años, con una prueba específica de los genotipos 16/18 del HPV como opción adicional para el cribado de mujeres con citología negativa para la colposcopia.<sup>14</sup> En el caso del co-test, una revisión posterior recomienda el seguimiento de las mujeres con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)/resultados negativos para el HPV a los 12 meses en vez de la remisión a la colposcopia.<sup>15</sup> Más recientemente, se han publicado unas directrices provisionales para el uso de pruebas de ADN de HPV de AR como prueba de cribado de primera línea en mujeres  $\geq$  25 años.<sup>16</sup>

Las pruebas del ácido nucleico (ADN) mediante la PCR constituyen un método no invasivo para determinar la presencia de una infección cervical por HPV. La implementación adecuada de las pruebas de ácidos nucleicos para detectar HPV puede aumentar la sensibilidad de los programas de cribado de cáncer cervical gracias a la detección precoz de lesiones de alto riesgo en mujeres de más de 25 años y a la reducción de las pruebas de colposcopia y tratamientos innecesarios en pacientes de más de 21 años con resultados citológicos ASCUS.

## Explicación de la prueba

El ensayo **cobas**® HPV es una prueba cualitativa de PCR a tiempo real<sup>17, 18</sup> capaz de detectar los 14 genotipos de HPV de alto riesgo. La prueba **cobas**® HPV utiliza cebadores para definir una secuencia de aproximadamente 200 nucleótidos en la región L1 polimórfica del genoma del HPV. La Master Mix incluye un pool de cebadores para el HPV diseñados para amplificar el ADN del HPV de los 14 genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).<sup>7, 19, 20, 21, 22, 23, 24</sup> La prueba **cobas**® HPV utiliza ADN de β-globina como control interno para monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y amplificación mediante PCR, por lo que un par de cebadores adicional se dirige al gen de la β-globina humana (amplicón de 330 pares de bases). Las sondas de oligonucleótidos fluorescentes se unen a las regiones polimórficas de la secuencia definida por dichos cebadores. Además, la prueba utiliza un control positivo de título bajo y un control negativo.

## Principios del procedimiento

La prueba **cobas**® HPV se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación<sup>25</sup> y detección mediante PCR. El **cobas**® 5800 System se ha diseñado como un único instrumento integrado. Los **cobas**® 6800/8800 Systems constan de un módulo de suministro de muestras, módulo de transferencia, módulo o módulos de procesamiento y módulo analítico, todos ellos integrados para formar un solo instrumento. La gestión automática de los datos se realiza mediante el software del **cobas**® 5800 o los **cobas**® 6800/8800 Systems, que asigna los resultados a las pruebas como positivos, negativos o no válidos. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.

Se extrae ácido nucleico (ADN) de las muestras de las pacientes. En resumen, los ácidos nucleicos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y los posibles inhibidores de la PCR se eliminan en los siguientes pasos de lavado, mientras que los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada. El procesamiento de los controles externos (positivo y negativo) es el mismo con cada proceso de la prueba **cobas**® HPV.

Para el proceso de amplificación mediante PCR se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias de HPV y β-globina se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR que incluye unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón). La enzima AmpErase, que se incluye en la Master Mix para PCR, elimina los amplicones contaminados de los procesos de PCR anteriores durante la primera ciclación térmica.<sup>26</sup> Sin embargo, los amplicones nuevos no se eliminan porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

La Master Mix para la prueba **cobas**® HPV contiene sondas de detección específicas para doce secuencias diana de HPV de alto riesgo, una sonda de detección específica para la secuencia de la diana del HPV16, una sonda de detección específica para la secuencia de la diana del HPV18 y una para la β-globina. La señal amplificada de los doce genotipos de HPV de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se detecta con el mismo marcador fluorescente, mientras que las señales de los genotipos HPV16 y HPV18 y de la β-globina se detectan con marcadores fluorescentes específicos. Cuando

no se une a la secuencia de la diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación mediante PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la sonda por la actividad de la exonucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisor y silenciador y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. La detección y diferenciación en tiempo real de los productos de PCR se consigue mediante cuantificación de la fluorescencia liberada por los marcadores emisores para las dianas de HPV y  $\beta$ -globina, respectivamente.

## Reactivos y materiales

### Reactivos y controles de cobas® HPV

**Tabla 1** cobas® HPV

#### cobas® HPV

Almacenar a 2-8 °C

Casete para 480 pruebas (P/N 07460155190 y P/N 09040544190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 480 pruebas
<b>Solución de proteinasa (PASE)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % de proteinasa EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina. Puede provocar una reacción alérgica.	38 ml
<b>Recipiente vacío (EV)</b>	N/D	1
<b>Buffer de elución (EB)</b>	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	38 ml
<b>Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)</b>	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	14,5 ml
<b>Reactivo 2 de Master Mix para HPV (HPV MMX-R2)</b>	Buffer Tricina, acetato de potasio, EDTA, glicerol, < 18 % de sulfóxido de dimetilo, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP y dUTP, < 0,1 % de Tween 20, < 0,1 % de azida sódica, < 0,1 % de ADN polimerasa Z05, < 0,10 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de cebadores ascendente y descendente del HPV, < 0,01 % de cebadores ascendente y descendente de $\beta$ -globina, < 0,01 % de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para HPV y $\beta$ -globina, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido	17,5 ml

**Tabla 2** cobas® HPV Positive Control Kit**cobas® HPV Positive Control Kit**

Almacenar a 2-8 °C

(P/N 07460171190 y P/N 09040552190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit
<b>Control positivo para HPV (HPV (+) C)</b>	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,1 % de azida sódica, < 0,01 % de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencias de HPV16, HPV18 y HPV39, < 0,01 % de ADN plasmídico no infeccioso (microbiano) con secuencias de $\beta$ -globina, < 0,002 % de ARN poli Ar (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

**Tabla 3** cobas® Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**

Almacenar a 2-8 °C

(P/N 07002238190 y P/N 09051953190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit
<b>Control negativo para el buffer de cobas® (BUF (-) C)</b>	Buffer Tris, < 0,1 % de azida sódica, EDTA, < 0,002 % de ARN poli Ar (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

## Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras

**Tabla 4** Reactivos cobas® omni para la preparación de las muestras\*

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditioneitol***, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 <p><b>PELIGRO</b></p> <p>H302 Nocivo en caso de ingestión.            H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.            H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.            EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.            EUH071 Corrosivo para las vías respiratorias.            P273 Evitar su liberación al medio ambiente.            P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.            P301 + P330 + P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.            P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua.            P304 + P340 + P310 EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.            P305 + P351 + P338 + P310 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.            593-84-0 Tiocianato de guanidina            9002-92-0 Polidocanol            3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

\* Estos reactivos no están incluidos en el kit cobas® HPV. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 9).

\*\* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

\*\*\* Sustancia peligrosa.

## Requisitos de almacenamiento y manipulación

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5, Tabla 6 y la Tabla 7.

Cuando los reactivos no están cargados en el cobas® 5800 o los cobas® 6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

**Tabla 5** Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® HPV	2-8 °C
cobas® HPV Positive Control Kit	2-8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15-30 °C

## Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el cobas® 5800 System se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del cobas® 5800 System.

**Tabla 6** Condiciones de caducidad de los reactivos del cobas® 5800 System

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto*	Serie en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® HPV	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días*
cobas® HPV Positive Control Kit	No caducado	No aplicable**	No aplicable	Máx. 36 días*
cobas® Buffer Negative Control Kit	No caducado	No aplicable**	No aplicable	Máx. 36 días*
cobas® omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

\* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en el cobas® 5800 System.

\*\* Reactivo de un solo uso.

## Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. Los cobas® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 7 describe las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

**Tabla 7** Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® HPV	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 20 series	Máx. 20 horas*
cobas® HPV Positive Control Kit	No caducado	No aplicable**	Máx. 16 series	Máx. 10 horas*
cobas® Buffer Negative Control Kit	No caducado	No aplicable**	Máx. 16 series	Máx. 10 horas*
cobas® <b>omni</b> Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® <b>omni</b> MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® <b>omni</b> Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® <b>omni</b> Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

\* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los cobas® 6800/8800 Systems.

\*\* Reactivo de un solo uso.

## Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

**Tabla 8** Material y material fungible para uso con **cobas® HPV** en el **cobas® 5800 System**

Material	P/N
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24	08413975001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24	08413983001
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24	08499853001
Punta CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Punta CORE TIPS con filtro, 300 µl	07345607001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001
Transportador de muestras de tubos de 16 posiciones, completo	09224319001
Transportador de racks de 5 posiciones, completo	09224475001
Transportador de contenedor de medio de recogida (transportador CMC C)	09224599001

\* El transportador de tubos de 16 posiciones es el rack preferido para uso con muestras recogidas en tubos secundarios **cobas®**.

\*\* Se necesitan racks RD5 o MPA junto con el transportador de racks de 5 posiciones en el **cobas® 5800 System**.

## Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems

**Tabla 9** Equipo, materiales y material fungible necesarios para el uso de cobas® HPV en los cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001
Actualización del kit del cajón de residuos sólidos	08387281001
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 <sup>a, b, c</sup>	03143449001
RD5 RACK – RD Standard rack 0001-0050 LR <sup>a, b, c</sup>	11902997001

<sup>a</sup> Se necesitan racks MPA de 16 mm y racks RD5 para la prueba cobas® HPV. póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

<sup>b</sup> El rack MPA de 16 mm es de uso preferente. Si se utilizan racks RD5 es importante llenar los tubos de muestra con el volumen de entrada de muestra mínimo recomendado. Los tubos están más elevados en un rack RD5 debido a la junta de goma situada en el fondo de cada posición para tubo. Por ello, es posible que al utilizar racks RD5, el sistema acepte tubos con un contenido inferior al volumen de entrada de muestra mínimo y provoque errores de pipeteo posteriores en el proceso.

<sup>c</sup> Los racks MPA o RD5 identificados son material de ejemplo y números de referencia. Póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras y transportadores de racks compatibles con cada instrumento.

## Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software cobas® 5800 System y el paquete de análisis cobas® HPV (ASAP) para el cobas® 5800 System en el instrumento cobas® 5800. El software Data Manager y el PC para el cobas® 5800 System se suministran con el sistema.

Es necesario instalar el software cobas® 6800/8800 Systems y los paquetes de análisis cobas® HPV (ASAP) para los cobas® 6800/8800 Systems en los instrumentos. El servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

**Tabla 10** Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (plataforma móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (plataforma fija)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras para los cobas® 6800/8800 Systems	06301037001

## Material adicional necesario para la recogida de muestras para cobas® HPV

**Tabla 11** Kits de obtención de muestras para la prueba cobas® HPV

Kit para la obtención de muestras	P/N
ThinPrep® Pap Test™ Physician's Kit (500 viales y dispositivos de obtención de muestras tipo cepillo)	Hologic 70136-001
ThinPrep® Pap Test™ Physician's Kit (500 viales y escobillón/espátula para obtención de muestras)	Hologic 70136-002
Rovers® Cervex-Brush® Combi (500/caja)	VWR 89171-022
Cytobrush Plus GT, 25 bolsas, 100 escobillones cada una (2.500/caja)	Medscand C0105
Cytobrush Plus GT, 2 bolsas, 500 escobillones cada una (1.000/caja)	Medscand C0121
Cytobrush Plus GT, 10 bolsas, 10 escobillones cada una (100/caja)	Medscand C0104
Cytobrush Plus GT Sterile, 1 escobillón por bolsa (40/caja)	Medscand C0112
Cytobrush Plus GT Scored, 25 bolsas, 100 escobillones cada una (2.500/caja)	Medscand C0305
Pap-Perfect Plastic Spatulas (500/caja)	Medscand 11080

Consulte la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del cobas® 5800 System o de los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

## Materiales adicionales necesarios para el alicuotado de muestras para cobas® HPV

**Tabla 12** Materiales para el alicuotado de muestras para el análisis con cobas® HPV

Material	P/N
cobas® Secondary Tube Kit*	07958048190
cobas® Replacement Cap Kit (para tubos secundarios cobas®)	07958056190
Tapones de repuesto para Roche Cell Collection Medium (sueltos, 250/bolsa)	08037230190 (opcional)
Tapones de sustitución de 42 mm para viales (8 bandejas de 48/caja)	07682247001 (opcional)
Etiquetas de código de barras resistentes al calor**	RACO Industries, RAC-225075-9501
Agitador (un solo tubo)	Cualquier proveedor

\* Para utilizar tubos distintos a los recomendados más arriba el usuario debe verificarlos antes de su implementación en el flujo de trabajo de la prueba cobas® HPV en el laboratorio.

\*\* Para obtener más detalles sobre las especificaciones de los códigos de barras, consulte la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. Antes de utilizar etiquetas de códigos de barras distintas a las recomendadas, es necesario que el usuario compruebe si son compatibles con el flujo de trabajo cobas® HPV del laboratorio.

# Precauciones y requisitos de manipulación

## Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Sólo con prescripción médica.
- Todas las muestras de paciente deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories<sup>27</sup> y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>28</sup> Solamente el personal competente en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® HPV y el cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems deberían llevar a cabo este procedimiento.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- No congele ninguna muestra almacenada en tubos primarios o secundarios.
- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el rendimiento establecido para la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar el rendimiento establecido para la prueba.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.

## Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las mejores prácticas de laboratorio para evitar la contaminación por arrastre de las muestras, los reactivos o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El cobas® **omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- No permita que el cobas® **omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Los kits de control usados contienen viales perforados con reactivo residual. Extreme la precaución durante su eliminación para evitar derrames y el contacto.

- El kit de la prueba **cobas® HPV**, el **cobas® HPV Positive Control Kit**, el **cobas® Buffer Negative Control Kit**, el **cobas® omni MGP Reagent** y el **cobas® omni Specimen Diluent** contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo o cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Si elimina soluciones que contienen azida sódica vertiéndolas en fregaderos de laboratorio, deje correr abundante agua fría para evitar la formación de depósitos de azida.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

## Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y el kit **cobas® HPV**, el **cobas® HPV Positive Control Kit**, el **cobas® Buffer Negative Control Kit** y los reactivos **cobas® omni** para evitar la contaminación.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos, y al quitarse los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas® 5800** o **cobas® 6800/8800**, siga las instrucciones descritas en la Guía del usuario de los **cobas® 5800 System** o **cobas® 6800/8800 Systems** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

## Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

**Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.**

### Obtención de las muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt® se han validado para su uso con la prueba **cobas® HPV**. Siga las instrucciones del fabricante para obtener las muestras cervicales.

### Transporte de las muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt® se pueden transportar a una temperatura comprendida entre 2 y 30 °C. El transporte de las muestras del HPV debe cumplir las reglamentaciones nacionales, federales, estatales y locales para el transporte de agentes etiológicos.<sup>29</sup>

## Almacenamiento de las muestras

Las muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt® se pueden almacenar a una temperatura comprendida entre 2 y 30 °C durante un máximo de 3 meses tras la fecha de obtención antes de realizar la prueba cobas® HPV. Consulte la etiqueta de la solución PreservCyt® para conocer los requisitos de almacenamiento del medio. No congele las muestras recogidas en solución PreservCyt®.

## Instrucciones de uso

### Preparación de las muestras

#### cobas® 5800 System

- El cobas® 5800 System puede procesar muestras en solución PreservCyt® directamente en los recipientes primarios si tienen un código de barras adecuado o desde un tubo secundario cobas® etiquetado debidamente con un código de barras (consulte el apartado cobas® 5800/6800/8800 System más abajo para conocer las instrucciones de alicuotado adicionales para el cobas® 5800 System).
  1. Con unos guantes limpios, agite cada vial primario tapado durante **10 segundos** justo antes de cargarlo.
  2. Destape el vial primario y colóquelo en un transportador de medio para la obtención de células.
- En el caso de la carga de viales primarios, el volumen mínimo necesario para los contenedores primarios es de **3,0 ml**.

#### cobas® 5800/6800/8800 Systems

- Las muestras en solución PreservCyt® deben alicuotarse en tubos secundarios cobas® como se describe a continuación para su procesamiento en el cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800:
  1. Prepare un tubo secundario cobas® de 13 ml debidamente etiquetado con un código de barras por cada muestra recogida en PreservCyt® que vaya a analizar.
  2. Usando unos guantes limpios, vortee cada vial primario de muestra recogida en PreservCyt® durante 10 segundos justo antes de realizar la transferencia.
  3. Quite el tapón del vial primario y transfiera como mínimo **1,0 ml** y como máximo **4,0 ml** al tubo secundario con código de barras preparado en el paso 1. *Extreme siempre la atención cuando transfiera las muestras de los contenedores primarios a los tubos secundarios. Utilice siempre una punta de pipeta nueva para cada muestra.* Transfiera el tubo a un rack (o tape el tubo secundario cobas® si la prueba se va a realizar posteriormente).
  4. Vuelva a tapar el vial primario con un tapón de repuesto antes de continuar con la muestra siguiente. Almacene el vial primario en posición vertical.
  5. Cargue lo racks de los tubos secundarios sin tapar en el cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para realizar la prueba del HPV.

## Notas sobre el procedimiento

- No utilice la prueba cobas® HPV, el cobas® HPV Positive Control Kit, el cobas® Buffer Negative Control Kit ni ningún reactivo cobas® **omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Asegúrese de que las etiquetas de código de barras de los tubos de muestras puedan verse a través de las aberturas laterales de los racks de muestras. Consulte la Asistencia al usuario y/o Guía del usuario del cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para conocer las especificaciones de códigos de barras adecuadas e información adicional sobre la carga de tubos de muestras.
- Consulte la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del cobas® 5800 System o los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

## Ejecución de la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System

La prueba cobas® HPV puede realizarse en el cobas® 5800 System con un volumen de muestra mínimo necesario de 3,0 ml para muestras en solución PreservCyt® del vial primario. Las alícuotas de muestras recogidas en PreservCyt® en tubos secundarios cobas® pueden analizarse con un volumen necesario mínimo de 1,0 ml. El funcionamiento del instrumento se describe con detalle en la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario del cobas® 5800 System. En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

- El cobas® 5800 System puede procesar muestras recogidas en solución PreservCyt® a partir de viales primarios. Agite cada muestra durante 10 segundos justo antes de cargarlas.

*Nota: aplique movimientos lentos y constantes para cargar y descargar el transportador de medio de recogida (sujetando los viales primarios) para evitar salpicaduras en las muestras.*

- Opcionalmente, las muestras pueden alícuotarse en tubos secundarios cobas® de 13 ml con código de barras para su procesamiento en el cobas® 5800 System. Utilice pipetas con puntas con filtro para aerosol o desplazamiento positivo para manipular las muestras.
- En una sola serie pueden combinarse recipientes de muestras de varios tipos (primarios o secundarios) y cada muestra puede analizarse con los ASAP del HPV de alto riesgo (HPV-AR) o del HPV de alto riesgo más genotipado (HPV-GT).
- Las muestras deben procesarse utilizando la selección de tipo de muestra de la interfaz de usuario (IU) de la prueba cobas® HPV como se describe en la Tabla 13.

**Tabla 13** Selección del tipo de muestra para cobas® HPV en cobas® 5800

Muestra	Medio de recogida	Contenedor compatible		Procesar como tipo de muestra
		Vial primario	Tubo secundario	
Muestra cervical	Solución PreservCyt® (ThinPrep)	Sí	Sí	PreservCyt®

**Ilustración 1** Procedimiento de la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System

<b>1</b>	Inicie una sesión en el sistema.
<b>2</b>	<p>Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Cargue el casete de reactivo específico de la prueba.</li> <li>● Cargue los miniracks de control.</li> <li>● Cargue las puntas de procesamiento.</li> <li>● Cargue las puntas de elución.</li> <li>● Cargue las placas de procesamiento.</li> <li>● Cargue las placas de amplificación.</li> <li>● Cargue las placas de residuos líquidos.</li> <li>● Cargue el reactivo MGP.</li> <li>● Cargue el diluyente de muestras.</li> <li>● Cargue el reactivo de lisis.</li> <li>● Cargue el reactivo de lavado.</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Cargue las muestras en el sistema.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Para cada vial de muestras recogidas en solución PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agite el vial primario durante 10 segundos justo antes de cargarlo en el rack de muestras.</li> <li>○ Realice el procesamiento en un tubo secundario <b>cobas®</b> del siguiente modo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agite el vial primario durante 10 segundos.</li> <li>▪ Transfiera una alícuota de 1 ml como mínimo de muestra recogida en solución PreservCyt® a un tubo secundario <b>cobas®</b> de 13 ml.</li> <li>▪ Transfiera el tubo a un rack de muestras.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● Cargue los racks de muestras en el sistema.</li> </ul> <p>Confirme que las muestras han sido aceptadas en el sistema. El sistema se prepara automáticamente. Solicite las pruebas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Seleccione “PreservCyt®” para solicitar muestras recogidas en solución PreservCyt®.</li> </ul> <p>Seleccione el nombre de la prueba.</p>
<b>4</b>	Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	<p>Retire los tubos de muestra. Si es necesario, tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro.</p> <p>Limpie el instrumento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Descargue los miniracks de control vacíos.</li> <li>● Descargue el casete de reactivo específico de la prueba vacío.</li> <li>● Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li> <li>● Vacíe los residuos líquidos.</li> <li>● Vacíe los residuos sólidos.</li> </ul>

## Ejecución de la prueba cobas® HPV en los cobas® 6800/8800 Systems

La prueba cobas® HPV puede ejecutarse con un volumen de muestra mínimo de 1,0 ml. El funcionamiento del instrumento se describe con detalle en la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems.

En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

Es necesario transferir alícuotas de las muestras a tubos secundarios de cobas® de 13 ml con código de barras a fin de procesarlas en los cobas® 6800/8800 Systems. Utilice pipetas con puntas con filtro para aerosol o desplazamiento positivo para manipular las muestras.

- En un solo proceso se puede analizar una muestra con el ASAP de HPV de alto riesgo (HPV-AR) o el ASAP de HPV de alto riesgo más genotipado (HPV-GT).
- Las muestras deben procesarse utilizando la selección de tipo de muestra “PreservCyt®” de la interfaz de usuario de la prueba cobas® HPV.

### Ilustración 2 Procedimiento de la prueba cobas® HPV en los cobas® 6800/8800 Systems

<b>1</b>	Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón “Iniciar” para preparar el sistema. Solicite las pruebas. Seleccione “PreservCyt” para solicitar muestras recogidas en solución PreservCyt®.
<b>2</b>	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cargue el casete de reactivo específico de la prueba.</li> <li>• Cargue los casetes de control.</li> <li>• Cargue las puntas de pipeta.</li> <li>• Cargue las placas de procesamiento.</li> <li>• Cargue el reactivo MGP.</li> <li>• Cargue las placas de amplificación.</li> <li>• Cargue el diluyente de muestras.</li> <li>• Cargue el reactivo de lisis.</li> <li>• Cargue el reactivo de lavado.</li> </ul>
<b>3</b>	Cargue las muestras en el sistema. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para cada vial primario de muestras recogidas en solución PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vortee durante 10 segundos.</li> <li>○ Transfiera una alícuota de 1 ml como mínimo de muestra recogida en solución PreservCyt® a un tubo secundario cobas® de 13 ml.</li> <li>○ Transfiera el tubo a un rack.</li> </ul> </li> <li>• Cargue el rack de muestras y los racks para puntas obstruidas en el módulo de suministro de muestras.</li> <li>• Confirme que las muestras han sido aceptadas en el módulo de transferencia.</li> </ul>
<b>4</b>	Inicie la serie.
<b>5</b>	Revise y exporte los resultados.
<b>6</b>	Retire los tubos de muestra. Si es necesario, tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro. Limpie el instrumento. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descargue los casetes de control vacíos.</li> <li>• Vacíe el cajón de placas de amplificación.</li> <li>• Vacíe los residuos líquidos.</li> <li>• Vacíe los residuos sólidos.</li> </ul>

## Resultados

La prueba cobas® HPV detecta automáticamente 14 genotipos de alto riesgo del HPV (HPV-AR) y/o 12 genotipos de alto riesgo con genotipado individual de HPV16 y HPV18 simultáneamente (HPV-GT).

### Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System

- Se procesan un cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] y un control positivo HPV [HPV (+) C] al menos cada 72 horas o con cada lote de kit nuevo. Los controles positivos y/o negativos pueden programarse con mayor frecuencia en función de los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local.
- Los resultados de los controles se muestran en el software del cobas® 5800, en la aplicación de controles.
- En el software del cobas® 5800 System y/o el informe, revise los avisos para comprobar la validez de los resultados de la prueba (consulte la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario de x800 Data Manager para conocer la “Lista de códigos de avisos”).
- Los controles consideran válidos cuando no hay avisos para ninguno de los controles.
- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultados de control” cuando una de las dianas del control, o ambas, se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “Invalid” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso. Si el control positivo no es válido, repita el análisis del control positivo y de todas las muestras asociadas. Si el control negativo no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.

El software cobas® 5800 realiza automáticamente la validación de los resultados en función de los resultados de los controles.

**NOTA:** el cobas® 5800 System se suministra con la configuración estándar para el análisis de un conjunto de controles (positivo y negativo) con cada serie, pero se puede modificar por un programa menos frecuente de hasta cada 72 horas según los procedimientos de laboratorio y la reglamentación local. Póngase en contacto con su ingeniero técnico de Roche o con el representante del servicio técnico de Roche para obtener más información.

### Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

- Con cada serie de un tipo de resultado solicitado (HPV-AR o HPV-GT) se procesan un control negativo para el buffer cobas® [(-) Ctrl] y un control positivo para HPV [HPV (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software cobas® 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- Todas los avisos están descritos en la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los controles. Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie.

El software cobas® 6800/8800 valida automáticamente los resultados según el resultado del control negativo y del control positivo.

## Interpretación de los resultados

### cobas® HPV para el software del cobas® 5800 System v1.0 o posterior

Los resultados de las muestras se muestran en el software del cobas® 5800, en la aplicación de resultados. En la Ilustración 3 y la Ilustración 4 se muestran ejemplos de visualización de la prueba cobas® HPV en el software del cobas® 5800 System.

**Ilustración 3** Ejemplo de visualización de resultados de la prueba cobas® HPV para la solicitud de resultados HPV-AR en el cobas® 5800 System

ID muestra	Prueba	Resultados de control	Aviso	Resultado
PC_HPVRinv_01	HPV-HR	Valid		<b>HR HPV Invalid</b>
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		<b>HR HPV Negative</b>
PC_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		<b>HR HPV Positive (Ct 36.52)</b>
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		<b>HR HPV Negative</b>
PC_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		<b>HR HPV Positive (Ct 35.44)</b>

Nota: El resumen de resultados muestra un símbolo de aviso en caso de resultados no válidos. Encontrará descripciones detalladas de los avisos en los detalles del resultado.

**Ilustración 4** Ejemplo de visualización de resultados de la prueba cobas® HPV para la solicitud de resultados HPV-GT para el cobas® 5800 System

ID muestra	Prueba	Resultados de control	Aviso	Resultado
PC_HPVGtneg_03	HPV-GT	Valid		<b>Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative</b>
PC_HPVGtpos_05	HPV-GT	Valid		<b>Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)</b>
PC_HPVGtpos_03	HPV-GT	Valid		<b>Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative</b>
PC_HPVGtneg_04	HPV-GT	Valid		<b>Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative</b>
PC_HPVGtinv_01	HPV-GT	Valid		<b>Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid</b>

Nota: El resumen de resultados muestra un símbolo de aviso en caso de resultados no válidos. Encontrará descripciones detalladas de los avisos en los detalles del resultado.

Compruebe cada muestra para detectar avisos en el software del cobas® 5800 System y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Las muestras asociadas a controles válidos se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control”.
- Las muestras asociadas a un control erróneo se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados de control”.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
  - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
  - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores en la columna “Resultados” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 14 y la Tabla 15.
- Si una o más dianas de la muestra están marcadas como “No válido”, el software cobas® 5800 muestra un aviso en la columna de avisos. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que la(s) diana(s) de la muestra se ha notificado como no válidas, además de información sobre el aviso.

- Los resultados no válidos para una o varias combinaciones de dianas son posibles con la solicitud de resultados HPV-GT y se comunican específicamente para cada canal. En el caso de obtener resultados diana no válidos, la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.
- Los resultados de esta prueba solo deben interpretarse junto con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y de su historial.

## cobas® HPV para el software del cobas® 6800/8800 System v1.4 o posterior

Encontrará ejemplos de visualización de cobas® HPV para el software del cobas® 6800/8800 System v1.4 o posterior en la Ilustración 5 y en la Ilustración 6.

**Ilustración 5** Ejemplo de visualización de los resultados de la prueba cobas® HPV para la solicitud de resultados de HPV-AR en el software del cobas® 6800/8800 System v1.4 o posterior

Prueba	ID muestra	Válido	Avisos	Tipo de muestra	Resultado general	Diana 1	Diana 2	Diana 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	<b>Valid</b>	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid		
HPV-HR 400 ul	HPVHRinv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid		
HPV-HR 400 ul	HPVHRneg_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	HPVHRpos_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	HR HPV Positive		

Nota: las columnas Diana 2 y Diana 3 están reservadas para los resultados de HPV16 y HPV18 con solicitud de HPV-GT, respectivamente.

**Ilustración 6** Ejemplo de visualización de los resultados de la prueba cobas® HPV para la solicitud de resultados de HPV-GT en el software del cobas® 6800/8800 System v1.4 o posterior

Prueba	ID muestra	Válido	Avisos	Tipo de muestra	Resultado general	Diana 1	Diana 2	Diana 3
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_02	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_03	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_04	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_05	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_06	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_07	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTneg_01	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_08	NA	C02H1	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	HPVGTpos_09	NA	C02H1	PreservCyt®	<b>NA</b>	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT 400 ul	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	<b>Valid</b>	Valid	Valid	Valid
HPV-GT 400 ul	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid	Valid	Valid

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas**® 6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.
- Las columnas “Válido” y “Resultado general” no son aplicables a los resultados de las muestras de la prueba **cobas**® HPV y aparecen marcadas como “NA”. Los valores que aparecen en estas columnas **no** influyen en la validez de los resultados comunicados en las columnas de resultados de dianas individuales.
- Los resultados comunicados de las dianas para muestras individuales son válidos a no ser que se indiquen como “Invalid” en la columna de resultado de diana individual.
- Los resultados no válidos para una o varias combinaciones de dianas son posibles con la solicitud de resultados HPV-GT y se comunican específicamente para cada canal. Consulte las instrucciones de repetición de pruebas para cada tipo de muestra a continuación.
- En el caso de obtener resultados diana no válidos de muestras conservadas en PreservCyt®, la muestra original debe volverse a analizar, no más de dos veces, para obtener resultados válidos. Si los resultados siguen siendo no válidos, debe utilizarse una muestra nueva.

En la Tabla 14 y la Tabla 15 se muestran los resultados y la interpretación correspondiente para la detección únicamente de genotipos del HPV de AR y para la detección de otros genotipos del HPV de AR, HPV16 y HPV18.

**Tabla 14** Resultados de la prueba **cobas**® HPV e interpretación para la solicitud del resultado HPV-AR

Diana 1	Diana 2	Diana 3	Interpretación
HR HPV Positive	<Sin visualización>	<Sin visualización>	La muestra es positiva para el ADN de cualquiera de los siguientes genotipos de HPV de alto riesgo, o una combinación de los mismos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
HR HPV Negative			No se ha podido detectar el ADN de HPV para los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 o el volumen es inferior al umbral definido.
Invalid			El resultado de los genotipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 no es válido.

**Tabla 15** Resultados de la prueba **cobas**® HPV e interpretación para la solicitud de resultado HPV-GT

Diana 1	Diana 2	Diana 3	Interpretación
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative o Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative o Invalid	La muestra es positiva para el ADN de cualquiera de los siguientes genotipos de HPV de alto riesgo, o una combinación de los mismos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
Other HR HPV Negative			No se han podido detectar los genotipos de HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 o el volumen es inferior al umbral definido.
Invalid			El resultado de los genotipos de HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 no es válido.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative o Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative o Invalid	Muestra positiva para el ADN del genotipo 16 de HPV.
	HPV 16 Negative		No se ha podido detectar el ADN del genotipo 16 de HPV o el volumen era inferior al umbral definido.
	Invalid		El resultado del genotipo 16 del HPV no es válido.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative o Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative o Invalid	HPV 18 Positive	Muestra positiva para el ADN del genotipo 18 de HPV.
		HPV 18 Negative	No se ha podido detectar el ADN del genotipo 18 de HPV o el volumen era inferior al umbral definido.
		Invalid	El resultado del genotipo 18 del HPV no es válido.

## Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® HPV se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® HPV Positive Control Kit, el **cobas**® Buffer Negative Control Kit, el **cobas**® **omni** MGP Reagent, el **cobas**® **omni** Lysis Reagent, el **cobas**® **omni** Specimen Diluent y el **cobas**® **omni** Wash Reagent en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- La prueba **cobas**® HPV solo se ha validado para su uso con muestras cervicales obtenidas por personal médico mediante cepillo/espátula endocervical o escobilla cervical y conservadas en solución ThinPrep® Pap Test™ PreservCyt®. No se ha validado el rendimiento del ensayo para su uso con otros medios de recogida y/o tipos de muestras. El uso de otros medios de recogida y/o tipos de muestra puede causar falsos positivos, falsos negativos o resultados no válidos.
- Los productos que contienen carbómeros, incluidos los lubricantes, las cremas y los geles vaginales, pueden interferir con la prueba y no deberían utilizarse ni antes ni durante la obtención de las muestras cervicales. Consulte los resultados de interferencia (Tabla 26) para obtener más información.
- El uso de productos disponibles en el mercado como Replens™, gel vaginal RepHresh™ y el kit RepHresh™ Clean Balance™ se ha relacionado con resultados falsos negativos.
- La utilización de gel vaginal de Metronidazol se ha relacionado con resultados falsos negativos.
- La prueba **cobas**® HPV detecta ADN de los genotipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta prueba no detecta ADN de genotipos del HPV de bajo riesgo (p. ej., 6, 11, 42, 43, 44), ya que el análisis de dichos genotipos de HPV de bajo riesgo carece de utilidad clínica.<sup>13</sup>
- No es recomendable el uso de la prueba **cobas**® HPV para la evaluación de presuntos abusos sexuales u otras indicaciones de ámbito médico o jurídico.
- La detección de HPV de alto riesgo depende del número de copias presentes en la muestra, que puede verse afectado por el método de obtención de la muestra, los factores propios de la paciente, la fase de infección y la presencia de sustancias interferentes.
- La prevalencia de la infección por HPV en una población puede alterar el resultado. Los valores de predicción positivos disminuyen cuando las pruebas se realizan en poblaciones con una prevalencia baja o en pacientes sin riesgo de infección.
- La infección por HPV no es indicativa de HSIL en la citología ni de CIN de alto grado subyacente, así como tampoco de un posible desarrollo de CIN2-3 o cáncer. La mayoría de las mujeres infectadas por uno o más tipos de alto riesgo del HPV no llegan a desarrollar CIN2-3 ni cáncer.
- Un resultado negativo para HPV de alto riesgo no excluye la posibilidad de futuros resultados de HSIL citológicos ni de lesiones CIN2-3 o cáncer subyacente.
- La amplificación y detección de la  $\beta$ -globina humana se incluye en la prueba **cobas**® HPV con objeto de diferenciar las muestras negativas para HPV de las que no presentan señal para HPV debido a un volumen de células insuficiente en la muestra. Todas las muestras negativas para HPV deben generar una señal para  $\beta$ -globina válida comprendida en un rango predefinido para poderlas identificar como muestras negativas válidas.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.

- La incorporación de la enzima AmpErase a la Master Mix para la prueba **cobas**® HPV permite realizar una amplificación selectiva del ADN diana; no obstante, es imprescindible utilizar buenas prácticas de laboratorio y cumplir estrictamente los procedimientos especificados en estas Instrucciones de uso para evitar la contaminación de los reactivos.
- El uso de este producto debe limitarse al personal con experiencia en el empleo de técnicas de PCR y la utilización del **cobas**® 5800 System y/o de los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. No cabe esperar una concordancia de porcentaje del 100 % entre los resultados debido a las diferencias entre tecnologías indicadas anteriormente y a la variabilidad intrínseca de las pruebas.
- Tampoco se han evaluado los efectos de otras variables potenciales como la descarga vaginal, el uso de tampones, la ducha, etc., y las variables que afectan a la obtención de las muestras.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en las regiones muy conservadas del ADN genómico del virus del papiloma humano cubiertas por los cebadores y/o las sondas de la prueba **cobas**® HPV pueden causar errores en la detección del ADN vírico.
- La presencia de inhibidores de la PCR puede dar lugar a resultados de falsos negativos o resultados no válidos.
- los resultados negativos en la prueba del HPV no pretenden evitar que las mujeres se sometan a una colposcopia.
- Los resultados positivos indican la presencia de uno o más tipos de alto riesgo. Sin embargo, puesto que las pacientes pueden estar infectadas también con tipos de bajo riesgo, no se puede descartar la presencia de tipos de bajo riesgo en pacientes con infecciones mixtas.
- Los resultados de esta prueba solo deben interpretarse junto con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y de su historial.
- Para utilizar tubos distintos a los recomendados en la Tabla 9, el usuario debe verificarlos antes de su implementación en el flujo de trabajo de la prueba **cobas**® HPV en el laboratorio.
- Para utilizar códigos de barras distintos a los recomendados en la Tabla 9, el usuario debe verificarlos antes de su implementación en el flujo de trabajo de la prueba **cobas**® HPV en el laboratorio.
- El resto de las muestras postcitológicas evaluadas se procesaron en el procesador ThinPrep® 2000.

## Evaluación no clínica del rendimiento

### Características clave de rendimiento

#### Límite de detección (LoD) del valor de corte clínico

El LoD del valor de corte clínico para HPV16 y HPV18 se evaluó utilizando como referencia líneas celulares SiHa y HeLa en un pool de muestras de pacientes negativas al HPV. Las líneas celulares se diluyeron en concentraciones inferiores y superiores a los niveles del LoD esperado. Se analizó un mínimo de 24 réplicas para cada nivel de línea celular utilizando 3 lotes de reactivos con el mismo número de procesos realizados en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System. El LoD se definió como el nivel de ADN de HPV en la muestra que da resultados positivos en al menos un 95 % de los casos con una concentración superior al valor de corte clínico.

El LoD de SiHa y HeLa fue de 16 células/ml. La Tabla 16 y la Tabla 17 contienen los resultados del lote de reactivos que ha producido el LoD más conservador (alto) del análisis para HPV16 y HPV18.

**Tabla 16** Niveles del límite de detección para HPV16 (línea celular SiHa)

Concentración de SiHa (células/ml)	Número de positivos/análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %
32	24 / 24	100 %	86,2-100 %
<b>16</b>	<b>24 / 24</b>	<b>100 %</b>	<b>86,2-100 %</b>
8	22 / 24	91,7 %	74,2-97,7 %

**Tabla 17** Niveles del límite de detección para HPV18 (línea celular HeLa)

Concentración de HeLa (células/ml)	Número de positivos/análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %
32	24 / 24	100 %	86,2-100 %
<b>16</b>	<b>24 / 24</b>	<b>100 %</b>	<b>86,2-100 %</b>
8	22 / 24	91,7 %	74,2-97,7 %

#### Equivalencia entre el cobas® 5800 System y el cobas® 6800/8800 Systems respecto a los niveles del LoD para cobas® HPV

Se ha confirmado la equivalencia entre el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems con cobas® HPV mediante el uso de paneles preparados con niveles próximos al LoD. Se analizaron diluciones de líneas celulares SiHa y HeLa en grupos de muestras clínicas negativas para HPV en tres cobas® 5800 Systems y dos cobas® 6800/8800 Systems con tres lotes de reactivos. Se analizaron como mínimo 65 réplicas para cada nivel tanto en el cobas® 5800 System como en los cobas® 6800/8800 Systems. La Tabla 18 y la Tabla 19 muestran las tasas de positividad para HPV y los intervalos de confianza del 95 % para HPV16 y HPV18, respectivamente.

**Tabla 18** Comparación del rendimiento del cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems con relación a los niveles del límite de detección para HPV16 (línea celular SiHa)

Nivel HPV16 analizado	cobas® 5800 System			cobas® 6800/8800 Systems		
	Número de positivos/ análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %	Número de positivos/ análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %
2 × LoD	66 / 66	100 %	94,5-100 %	66 / 66	100 %	94,5-100 %
1 × LoD	62 / 66	93,9 %	85,4-97,6 %	66 / 66	100 %	94,5-100 %
0,5 × LoD	51 / 66	77,3 %	65,8-85,7 %	51 / 65	78,5 %	67,0-86,7 %
0,25 × LoD	40 / 66	60,6 %	48,5-71,5 %	34 / 66	52,3 %	40,4-64,0 %
0,125 × LoD	19 / 66	28,8 %	19,3-40,6 %	18 / 66	27,3 %	18,0-39,0 %

**Tabla 19** Comparación del rendimiento del cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems con relación a los niveles del límite de detección para HPV18 (línea celular HeLa)

Nivel HPV18 analizado	cobas® 5800 System			cobas® 6800/8800 Systems		
	Número de positivos/ análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %	Número de positivos/ análisis	% de positivos	Intervalo de confianza del 95 %
2 × LoD	66 / 66	100 %	94,5-100 %	66 / 66	100 %	94,5-100 %
1 × LoD	66 / 66	100 %	94,5-100 %	65 / 66	98,5 %	91,9-99,7 %
0,5 × LoD	59 / 66	89,4 %	79,7-94,8 %	57 / 65	87,7 %	77,5-93,6 %
0,25 × LoD	38 / 66	57,6 %	45,6-68,8 %	40 / 65	61,5 %	49,4-72,4 %
0,125 × LoD	27 / 66	40,9 %	29,9-53,0 %	26 / 66	39,4 %	28,5-51,5 %

## Inclusividad

Los plásmidos para los genotipos de alto riesgo 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 se analizaron como referencia de un pool de muestras de pacientes negativas al HPV. El ensayo detectó los 12 genotipos de alto riesgo analizados próximos al LoD en el valor de corte clínico.

## Precisión

La precisión intralaboratorio se examinó mediante un panel compuesto por líneas celulares de HPV o de muestras clínicas positivas al HPV diluidas en una matriz de muestras cervicales negativas en pool. Además, se incluyó una muestra negativa para el HPV en “concentración cero” compuesta por células HCT-15 conservada en solución PreservCyt.

El panel de precisión se diseñó para incluir miembros con concentraciones negativas altas, muy bajas (< LoD), bajas (~ LoD) y moderadas (> LoD) de HPV así como uno negativo para el HPV. El análisis se realizó con tres lotes de reactivos de la prueba cobas® HPV en dos instrumentos. Se realizaron el mismo número de procesos en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System durante 12 días hasta obtener un total de 24 procesos para cada miembro del panel. En la Tabla 20 se muestran una descripción de los paneles de precisión y las tasas de aciertos observadas.

Todos los miembros del panel mostraron las tasas de positividad esperadas cuando se analizaron con la prueba cobas® HPV.

En el análisis de la variabilidad de los valores de Ct de los miembros del panel positivos se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 4,32 % y el 6,19 % para otros genotipos del HPV de alto riesgo (Tabla 21), entre el 1,09 % y el 4,61 % para HPV16 (Tabla 22) y entre el 1,23 % y el 3,76 % para HPV18 (Tabla 23).

**Tabla 20** Resumen de la precisión intralaboratorio

Nivel de panel	Origen de la diana	Concentración de HPV	Canal de la diana	N pruebas	N positivos	Tasa de positividad	Tasa positividad (IC del 95 %)	
							LI	LS
Negativa	N/D	N/D	Otros HPV de AR	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativa	N/D		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativa	N/D		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativo alto	Muestra clínica	N/D	Otros HPV de AR	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativo alto	Muestra clínica		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativo alto	Muestra clínica		HPV18	72	5	7 %	3 %	15 %
< 1 × LoD	Muestra clínica	N/D	Otros HPV de AR	72	30	42 %	31 %	53 %
< 1 × LoD	Muestra clínica	N/D	HPV16	71	33	47 %	35 %	58 %
< 1 × LoD	Muestra clínica	N/D	HPV18	72	49	68 %	57 %	78 %
< 1 × LoD	Línea celular SiHa	4,8 células/ml	HPV16	72	44	61 %	50 %	72 %
< 1 × LoD	Línea celular HeLa	4,8 células/ml	HPV18	72	49	68 %	57 %	78 %
~1 × LoD	Muestra clínica	N/D	Otros HPV de AR	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	Línea celular SiHa	16 células/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	Línea celular HeLa	16 células/ml	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	Muestra clínica	N/D	Otros HPV de AR	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	Línea celular SiHa	48 células/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	Línea celular HeLa	48 células/ml	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %

IC = intervalo de confianza, LI = límite inferior, LS = límite superior

**Tabla 21** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral - otros 12 genotipos del HPV de alto riesgo

Nivel	Tasa de positividad	Ct medio	Entre días		Entre instrumentos		Entre usuarios		Entre lotes		Entre procesos		Intraserie		Total	
			SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
< LoD <sup>1</sup>	41,7 %	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD <sup>1</sup>	100 %	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD <sup>1</sup>	100 %	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32

<sup>1</sup> Muestra clínica positiva para otros 12 genotipos del HPV de AR diluida en una matriz de muestras cervicales negativas en pool.

**Tabla 22** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral - HPV16

Nivel	Tasa de positividad	Ct medio	Entre días		Entre instrumentos		Entre usuarios		Entre lotes		Entre procesos		Intraserie		Total	
			SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
< LoD <sup>1</sup>	46,5 %	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD <sup>2</sup>	61,1 %	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD <sup>2</sup>	100 %	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,45	1,28	0,59	1,69
> LoD <sup>2</sup>	100 %	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09

<sup>1</sup> Muestra clínica positiva a HPV16 diluida en una matriz de muestras cervicales negativas en pool.

<sup>2</sup> Línea celular de HPV16 diluida en una matriz de muestras cervicales negativas en pool.

**Tabla 23** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral - HPV18

Nivel	Tasa de positividad	Ct medio	Entre días		Entre instrumentos		Entre usuarios		Entre lotes		Entre procesos		Intraserie		Total	
			SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV	SD	% de CV
< LoD <sup>1</sup>	68,1 %	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD <sup>2</sup>	68,1 %	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD <sup>2</sup>	100 %	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD <sup>2</sup>	100 %	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0,33	1,02	0,39	1,23

<sup>1</sup> Muestra clínica positiva a HPV18 diluida en una matriz de muestras cervicales negativas en pool.

<sup>2</sup> Línea celular de HPV18 diluida en una matriz de muestras cervicales negativas en pool.

## Especificidad analítica

Se analizó un panel de bacterias, hongos y virus (incluidos los virus de mayor presencia en el tracto urogenital femenino, así como varios tipos de virus del papiloma humano clasificados de riesgo bajo o indeterminados) con la prueba cobas® HPV a fin de valorar la especificidad analítica de la misma. Los organismos indicados en la Tabla 24, con concentraciones de aproximadamente  $1 \times 10^6$  unidades\*/ml para las bacterias y de aproximadamente  $1 \times 10^5$  unidades\*/ml para los virus (excepto el adenovirus tipo 40, que se analizó a  $2,82 \times 10^4$  unidades\*/ml) se añadieron a pools de muestras cervicales negativas para el HPV. Se analizaron todos los posibles organismos interferentes de forma individual, así como mezclados con el plásmido HPV31 y las líneas celulares de SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) con una concentración de aproximadamente  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba cobas® HPV. Los resultados indicaron que ninguno de estos organismos interfirió en la detección del ADN de otros genotipos de HPV de alto riesgo, HPV16 y HPV18 ni generó ningún resultado falso positivo en la muestra negativa para el HPV.

\* Todas las bacterias se cuantificaron en unidades formadoras de colonias (UFC), a excepción de la *Chlamydia trachomatis*, que se cuantificó en unidades formadoras de inclusión (UFI). El *Trichomonas vaginalis* se cuantificó como células/ml. Todos los virus se cuantificaron como unidades/ml, según lo establecido en el ensayo de punto final de la dilución TCID<sub>50</sub>, a excepción del virus Epstein Barr, que se cuantificó en copias/ml.

**Tabla 24** Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Adenovirus tipo 40	Virus del herpes simple 2	HPV84
<i>Bacteroides caccae</i>	HPV6	HPV85
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	HPV11	HPV89
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	HPV26	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	HPV30	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	HPV34	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Candida albicans</i>	HPV40	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HPV42	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	HPV53	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	HPV54	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	HPV55	<i>Proteus penneri</i>
Citomegalovirus	HPV61	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	HPV62	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	HPV64	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterococcus avium</i>	HPV67	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	HPV69	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	HPV70	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	HPV71	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Virus de Epstein-Barr	HPV72	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>	HPV73	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Finegodia magna</i> *	HPV81	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	HPV82	-
Virus del herpes simple 1	HPV83	-

\* Anteriormente, *Peptostreptococcus magnus*.

## Interferencia

Se analizaron los efectos de sustancias endógenas y exógenas que pueden estar presentes en muestras cervicales para valorar su posible interferencia. Para el análisis de interferencia se analizaron todas las posibles sustancias interferentes de forma individual, así como mezcladas con líneas celulares de SiHa (HPV16) y HeLa (HPV18) con una concentración aproximada de  $3 \times \text{LoD}$  de la prueba cobas® HPV en muestras negativas para el HPV.

Las sustancias endógenas analizadas fueron moco cervical, células mononucleares de sangre periférica y sangre total. En la Tabla 25 se muestran los niveles de sustancias endógenas toleradas por el ensayo. En el análisis de sustancias exógenas se incluyeron los 18 productos de higiene femenina disponibles en el mercado y con receta recogidos en la Tabla 26. De entre los productos de higiene femenina disponibles en el mercado y con receta analizados, se obtuvieron resultados falsos negativos con el gel vaginal de Metronidazol, Replens™, el gel eliminador de olor vaginal RepHresh™ y el kit de higiene femenina RepHresh™ Clean Balance™.

También se analizó la posible interferencia con la presencia de ácido acético glacial en pools de muestras cervicales negativas para el HPV y positivas para el HPV recogidas en solución PreservCyt®. El ensayo admite concentraciones inferiores o iguales a un 5 % (v/v) de ácido acético glacial.

**Tabla 25** Resumen de concentraciones de sustancias endógenas que no afectan al rendimiento

Sustancia endógena	PreservCyt®
Moco cervical	Presencia*
Células mononucleares de sangre periférica (CMSP como células/ml)	1,00E+06
Sangre total (% v/v)	10 %

\* "Presencia" significa la cantidad de moco cervical retirada normalmente del cérvix antes de obtener la muestra.

**Tabla 26** Lista de sustancias con concentraciones que no interfieren en el rendimiento en muestras cervicales

Nombre del producto	Concentración
Clindamycin Phosphate Vaginal Cream (clindamicina fosfato, crema vaginal)	1,40 mg/ml
CVS Tioconazole 1 (Equate™ tioconazole 1)	8,02 mg/ml
Crema antipicoros Equate™ Vagicare	5,87 mg/ml
Crema Estrace®	4,38 mg/ml
K-Y® Ultragel	6,59 mg/ml
Metronidazole Vaginal Gel (gel vaginal de Metronidazol)§	*
Envase combinado antifúngico vaginal Monistat® 3	1,57 mg/ml
Crema para aliviar el picor de cuidado completo Monistat®	4,76 mg/ml
Gyne-Lotrimin® 7	3,13 mg/ml
Supositorios Norforms®	1,10 mg/ml
Crema vaginal Premarin®	3,65 mg/ml
Humectante vaginal de larga duración Replens™§	†
Gel eliminador de olor vaginal RepHresh™§	‡
Kit de higiene femenina RepHresh™ Clean Balance™§	‡
Desodorante íntimo femenino en spray Summer's Eve®	0,90 mg/ml
Espuma anticonceptiva vaginal VCF®	1,42 mg/ml
Yeast Gard Advanced®	3,04 mg/ml
Crema ZOVIRAX® (aciclovir) 5 %	10,37 mg/ml
Ácido acético glacial	5 % (v/v)

\* La concentración de producto que no causó interferencias con el rendimiento de la prueba fue del 0,20 mg/ml.

† La concentración de producto que no causó interferencias con el rendimiento de la prueba fue del 0,96 mg/ml.

‡ No se determinaron las concentraciones de producto que no interfieren en el rendimiento de la prueba.

§ Se ha demostrado que los productos que contienen carbómero(s) causan interferencias.

## Inhibición competitiva

La inhibición competitiva de la detección de HPV16 y HPV18 se evaluó mediante el análisis de muestras con concentraciones bajas de HPV16 y HPV18 junto con una concentración elevada de genotipos del HPV no diana de bajo riesgo y otros genotipos del HPV de AR. Se añadieron HPV16 y HPV18 a concentraciones cercanas a  $\sim 1 \times \text{LoD}$ ; cada uno de los 25 genotipos de bajo riesgo y los otros 12 genotipos de alto riesgo del HPV analizados se añadieron a una concentración 1.000 veces ( $3 \log_{10}$ ) superior a la de HPV16 y HPV18.

Los resultados confirmaron que la prueba cobas® HPV puede detectar concentraciones bajas de HPV16 y HPV18 en presencia de alguno de los 25 genotipos no diana de bajo riesgo y de los otros 12 genotipos de alto riesgo del HPV a una concentración 1.000 veces ( $3 \log_{10}$ ) superior.

## Contaminación por arrastre

### cobas® 6800/8800 Systems

Se realizaron diversos estudios para evaluar la posible contaminación por arrastre en los cobas® 6800/8800 Systems que utilizan la prueba cobas® HPV. El estudio de rendimiento ha determinado que la contaminación por arrastre entre muestras de la prueba cobas® HPV es del 0 % (0/288, IC del 95 % = 0,00-1,27 %) tras realizar varios procesos para analizar tanto muestras positivas muy altas que representan más del 95 % de los positivos en la población de uso prevista como muestras negativas. Se ha determinado una contaminación por arrastre entre procesos del 0 % (0/187, IC del 95 % = 0,00-1,95 %).

### cobas® 5800 System

Se realizaron diversos estudios para evaluar la posible contaminación por arrastre en el cobas® 5800 System que utilizan la prueba cobas® HPV. El estudio de rendimiento ha determinado que la contaminación por arrastre entre muestras de la prueba cobas® HPV es del 0 % (0/72, LC superior unilateral al 95 % = 4,08 %) tras realizar varias series para analizar tanto muestras positivas muy altas que representan más del 95 % de los positivos en la población de uso prevista como muestras negativas. Se ha determinado una contaminación por arrastre entre series del 0 % (0/22, LC superior unilateral del 95 % = 12,73 %).

## Evaluación clínica del rendimiento

### Resultados previstos

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (estudio IMPACT, IMproved Pimary screening And Colposcopy Triage) para evaluar el rendimiento de la prueba cobas® HPV realizada en los cobas® 6800/8800 Systems (Roche Molecular Systems, Inc., en lo sucesivo, prueba cobas® 6800/8800 HPV) como prueba de cribado para proceder a la estratificación de las mujeres con un resultado citológico vaginal ASCUS para la colposcopia, además de como prueba complementaria de la citología cervical para guiar las decisiones de tratamiento en mujeres con un resultado citológico NILM y como prueba primaria de primera línea para el cribado del cáncer cervical.

Se inscribieron un total de 35.263 mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años desde septiembre de 2017 hasta octubre de 2018 en 32 centros clínicos de Estados Unidos. Un total de 34.914 mujeres cumplieron los criterios de elegibilidad del estudio. Se excluyó a una mujer a causa de un volumen de muestra insuficiente para la prueba del HPV (elegibles, n = 34.913). El porcentaje de resultados no válidos de la prueba cobas® 6800/8800 HPV fue del 0,04 % (13/34.913) con un IC del 95 % comprendido entre el 0,02 % y el 0,06 %.

En la Tabla 27 se muestra la positividad para el HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV por centro de análisis y población del estudio. La positividad global para el HPV fue del 35,20 % en la población con ASCUS (25-65 años), del 10,16 % en la población con NILM (30-65 años) y del 15,08 % en la población de cribado primario (25-65 años).

**Tabla 27** Positividad para el HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV por centro de análisis y población del estudio

Centro de análisis	Población con ASCUS evaluable (25-65 años)	Población con NILM evaluable (30-65 años)	Población de cribado primario evaluable (25-65 años)
1	38,28 % (116/303)	8,83 % (454/5.139)	13,29 % (910/6.846)
2	39,53 % (204/516)	10,47 % (636/6.074)	15,10 % (1.229/8.138)
3	32,40 % (335/1.034)	10,78 % (902/8.364)	16,85 % (2.051/12.171)
4	34,53 % (144/417)	10,10 % (580/5.745)	13,85 % (1.060/7.652)
Global	35,20 % (799/2.270)	10,16 % (2.572/25.322)	15,08 % (5.250/34.807)

En la Tabla 28 se muestra la positividad para el HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV por edad y población del estudio. La positividad para el HPV disminuyó con la edad en todas las poblaciones del estudio. En la población con ASCUS, la positividad para el HPV se redujo de un 52,15 % en la franja de edad de 25-29 años a un 38,20 % en la franja de edad de 30-39 años y se mantuvo en ~24 % en mujeres entre 40-65 años de edad. En la población con NILM, la positividad para el HPV fue del 12,67 % en los 30-39 años y se mantuvo en aproximadamente el 8 % en las mujeres con 40-65 años. En la población de cribado primario, la positividad para el HPV se redujo de un 24,01 % en los 25-29 años a un 16,44 % en los 30-39 años y se mantuvo relativamente constante en un ~10-11 % en mujeres con 40-65 años de edad.

**Tabla 28** Positividad para el HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV por edad y población del estudio

<b>Grupo de edad (años)</b>	<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV Población con ASCUS (25-65 años)</b>	<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV Población con NILM (30-65 años)</b>	<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV Población de cribado primario (25-65 años)</b>
25-29	52,15 % (267/512)	No aplicable	24,01 % (1.568/6.530)
30-39	38,20 % (288/754)	12,67 % (1.328/10.482)	16,44 % (1.944/11.826)
40-49	24,00 % (129/538)	8,54 % (632/7.397)	11,05 % (914/8.271)
50-65	24,68 % (115/466)	8,22 % (612/7.443)	10,07 % (824/8.180)
Global	35,20 % (799/2.270)	10,16 % (2.572/25.322)	15,08 % (5.250/34.807)

En la Tabla 29 se presentan los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV distribuidos por edad para las poblaciones con ASCUS, NILM y de cribado primario. En todas las poblaciones, los resultados positivos para los otros 12 genotipos del HPV de AR fueron más frecuentes que los resultados positivos para HPV16 y HPV18, tanto en general como en cada uno de los grupos de edad.

**Tabla 29** Resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV por grupo de edad para las poblaciones evaluables

<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV</b>					
<b>Grupo de edad (años)</b>	<b>HPV16 Positivo n (%)</b>	<b>HPV18 Positivo n (%)</b>	<b>Positivo para otros 12 HPV de AR n (%)</b>	<b>HPV Negativo n (%)</b>	<b>N total</b>
<b>Población con ASCUS (25-65 años)</b>					
Global	6,34 % (144/2.270)	2,78 % (63/2.270)	26,08 % (592/2.270)	64,80 % (1.471/2.270)	2.270
25-29	8,01 % (41/512)	2,34 % (12/512)	41,80 % (214/512)	47,85 % (245/512)	512
30-39	7,43 % (56/754)	3,18 % (24/754)	27,59 % (208/754)	61,80 % (466/754)	754
40-49	5,02 % (27/538)	2,42 % (13/538)	16,54 % (89/538)	76,02 % (409/538)	538
50-65	4,29 % (20/466)	3,00 % (14/466)	17,38 % (81/466)	75,32 % (351/466)	466
<b>Población con NILM (30-65 años)</b>					
Global	2,20 % (556/25.322)	1,21 % (306/25.322)	6,75 % (1.710/25.322)	89,84 % (22.750/25.322)	25.322
30-39	2,57 % (269/10.482)	1,43 % (150/10.482)	8,67 % (909/10.482)	87,33 % (9.154/10.482)	10.482
40-49	2,16 % (160/7.397)	1,04 % (77/7.397)	5,34 % (395/7.397)	91,46 % (6.765/7.397)	7.397
50-65	1,71 % (127/7.443)	1,06 % (79/7.443)	5,45 % (406/7.443)	91,78 % (6.831/7.443)	7.443
<b>Población de cribado primario (25-65 años)</b>					
Global	3,06 % (1.064/34.807)	1,42 % (493/34.807)	10,61 % (3.693/34.807)	84,92 % (29.557/34.807)	34.807
25-29	3,61 % (236/6.530)	1,23 % (80/6.530)	19,17 % (1.252/6.530)	75,99 % (4.962/6.530)	6.530
30-39	3,57 % (422/11.826)	1,70 % (201/11.826)	11,17 % (1.321/11.826)	83,56 % (9.882/11.826)	11.826
40-49	2,88 % (238/8.271)	1,27 % (105/8.271)	6,90 % (571/8.271)	88,95 % (7.357/8.271)	8.271
50-65	2,05 % (168/8.180)	1,31 % (107/8.180)	6,71 % (549/8.180)	89,93 % (7.356/8.180)	8.180

## Rendimiento clínico

En el estudio participaron 35.263 mujeres de 25-65 años de edad sometidas a un cribado rutinario de cáncer cervical en Estados Unidos desde septiembre de 2017 hasta octubre de 2018 en 32 centros clínicos durante la fase de referencia. Un total de 34.914 mujeres resultaron elegibles para participar en el estudio.

Después del consentimiento informado, se procedió a obtener la información demográfica y la historia ginecológica. Se obtuvo una muestra cervical de todas las pacientes mediante cepillo/espátula para aproximadamente la mitad de las pacientes y mediante un dispositivo de tipo escobilla para la otra mitad. Se obtuvieron muestras cervicales para la prueba del HPV y la citología líquida ThinPrep® Pap Test™ (LBC). Se utilizaron dos pruebas del HPV: la prueba del HPV aprobada por la FDA y la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV, realizadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La prueba del HPV se realizó con muestras alicuotadas previamente en viales secundarios antes de realizar el procesamiento citológico en cuatro laboratorios de análisis. La prueba LBC se llevó a cabo en los cuatro laboratorios. Las muestras citológicas se clasificaron según los criterios del Sistema Bethesda de 2001. Para fundamentar la remisión a la colposcopia se utilizaron los resultados de la citología cervical, la prueba del HPV aprobada por la FDA y la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV.

Para determinar el criterio de valoración del estudio clínico, se seleccionó un subconjunto de mujeres no embarazadas identificadas en la visita de inscripción para remitirlas a una colposcopia y una biopsia/un legrado endocervical (LEC). El subconjunto incluía mujeres de 25-65 años de edad con resultado citológico  $\geq$  ASCUS y mujeres de 25-65 años de edad con resultados positivos en la prueba **cobas**® HPV (positivo por la prueba del HPV aprobada por la FDA y/o la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV). Además, se remitieron a colposcopia a 59 mujeres con resultados no satisfactorios de la citología cervical y resultados negativos para el HPV (negativo tanto con la prueba del HPV aprobada por la FDA como con la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV) y a un subconjunto seleccionado aleatoriamente con resultado citológico NILM y resultados negativos para el HPV (negativo tanto con la prueba del HPV aprobada por la FDA como con la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV) (aproximadamente, 1:50). Para evitar el sesgo, se aplicó el procedimiento de doble ciego con las participantes en el estudio y los especialistas en colposcopia a la hora de realizar todas las pruebas del HPV y de comunicar los resultados citológicos hasta después de la colposcopia.

La colposcopia se realizó según el protocolo estándar basado en los principios recomendados por la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), que determina la realización de biopsias de todas las lesiones visibles; todas las pacientes para las que no se pudo visualizar una unión escamocolumnar fueron sometidas a un legrado endocervical y se realizó una biopsia cervical aleatoria en caso de no observarse lesiones. Se evaluaron todas las biopsias según un proceso de revisión patológica central (CPR) en el que participaban tres patólogos expertos; los resultados discordantes se asignaron de acuerdo con un protocolo predefinido. Los portaobjetos que se prepararon a partir de las biopsias se colorearon con tinción convencional de hematoxilina y eosina (H&E) y H&E con tinción inmunohistoquímica con p16 (CINtec Histology, Ventana Medical Systems, Inc.). El patólogo experto evaluó en primer lugar los portaobjetos tintados con H&E para establecer el diagnóstico de referencia  $CPR_{H\&E}$  y, a continuación, evaluó los portaobjetos tintados tanto histoquímicamente como con H&E y p16 para establecer el diagnóstico de referencia  $CPR_{H\&E+p16}$ . Asimismo, los resultados de la CPR se obtuvieron a partir de los diagnósticos  $CPR_{H\&E}$  y  $CPR_{H\&E+p16}$ , basados en portaobjetos tintados con H&E y en la interpretación complementaria de portaobjetos tintados solo con p16 cuando un caso cumplía los criterios LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), con la excepción de ASCUS/HPV16+ como un criterio LAST.

El rendimiento clínico de la prueba **cobas**® 6800/8800 HPV se presenta utilizando la interpretación de portaobjetos tintados con H&E con el uso complementario de portaobjetos tintados con p16 de acuerdo con el 2012 Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions (LAST)<sup>30</sup> excepto ASCUS/HPV16+ como un criterio LAST ( $CPR_{H\&E+p16}$  según LAST) en los criterios de valoración clínicos  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3.

## Población con ASCUS (25-65 años) - evaluación del rendimiento

En el estudio IMPACT, se recomendó a todas las mujeres de 25-65 años de edad con citología cervical  $\geq$ ASCUS que se sometieran a una colposcopia, independientemente de los resultados para la prueba del HPV. El rendimiento clínico de la prueba cobas® 6800/8800 HPV se determinó a partir de los resultados histológicos de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 según el proceso CPR.

Las mujeres elegibles para el estudio IMPACT con un resultado citológico ASCUS y un resultado válido con la prueba cobas® 6800/8800 HPV se consideraron evaluables para los análisis de los objetivos de ASCUS. De las 34.807 mujeres evaluables de la población total, 2.270 mujeres obtuvieron un resultado citológico ASCUS (6,5 %) y un resultado válido con la prueba cobas® 6800/8800 HPV. En la Tabla 30 se presentan los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV comunicados como positivos para el HPV o negativos para el HPV, junto con el diagnóstico histológico CPR. De las 1.814 mujeres con ASCUS y un diagnóstico CPR válido, 124 mujeres fueron diagnosticadas con  $\geq$  CIN2 (prevalencia del 6,8 %) y 36 mujeres fueron diagnosticadas con  $\geq$  CIN3 (prevalencia del 2,0 %).

**Tabla 30** Resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y diagnósticos de la revisión patológica central en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Diagnósticos de la revisión patológica central	Total				
	Indeterminado <sup>1</sup>	Normal <sup>2</sup>	CIN1	CIN2	$\geq$ CIN3	
HPV Positive	42	440	84	75	32	673
HPV Negative	66	1.101	65	13	4	1.249
Total	108	1.541	149	88	36	1.922

<sup>1</sup> Un diagnóstico indeterminado incluye: muestra de biopsia inadecuada para el análisis, paciente/colposcopista no cegado al resultado del HPV o la citología cervical en la visita para la colposcopia o bien muestra de biopsia tomada fuera de la ventana de tiempo.

<sup>2</sup> Un diagnóstico normal incluye: histología negativa o normal y células escamosas atípicas o cambios de las células glandulares indefinidos para neoplasia.

En la Tabla 31 se presenta el rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de lesiones cervicales de alto grado ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3). La sensibilidad de detección de  $\geq$  CIN2 fue del 86,29 % (IC del 95 %: 79,14; 91,26) para la prueba cobas® 6800/8800 HPV, similar al rendimiento de la prueba del HPV aprobada por la FDA (86,18 %, IC del 95 %: 78,98, 91,19). La especificidad de detección de  $\geq$  CIN2 fue del 68,99 % (IC del 95 %: 66,75; 71,15) para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y del 69,47 % (IC del 95%: 67,23; 71,62) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

La sensibilidad de detección de  $\geq$  CIN3 fue del 88,89 % (IC del 95 %: 74,69; 95,59) para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y del 86,11 % (IC del 95 %: 71,34; 93,92) para la prueba del HPV aprobada por la FDA. La especificidad de detección de  $\geq$  CIN3 fue del 66,31 % (IC del 95 %: 64,08; 68,47) para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y del 66,74 % (IC del 95%: 64,52; 68,89) para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

**Tabla 31** Rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y de la prueba del HPV aprobada por la FDA en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

Parámetros de rendimiento	Prevalencia del $\geq$ CIN2 (IC del 95 %) = 6,84 % (124/1.814) (5,76, 8,09)	Prevalencia del $\geq$ CIN2 (IC del 95 %) = 6,84 % (124/1.814) (5,76, 8,09)	Prevalencia del $\geq$ CIN3 (IC del 95 %) = 1,98 % (36/1.814) (1,44, 2,74)	Prevalencia del $\geq$ CIN3 (IC del 95 %) = 1,98 % (36/1.814) (1,44, 2,74)
	Prueba cobas® 6800/8800 HPV	Prueba del HPV aprobada por la FDA	Prueba cobas® 6800/8800 HPV	Prueba del HPV aprobada por la FDA
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	86,29 (107/124) (79,14, 91,26)	86,18 (106/123) (78,98, 91,19)	88,89 (32/36) (74,69, 95,59)	86,11 (31/36) (71,34, 93,92)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	68,99 (1.166/1.690) (66,75, 71,15)	69,47 (1.174/1.690) (67,23, 71,62)	66,31 (1.179/1.778) (64,08, 68,47)	66,74 (1.186/1.777) (64,52, 68,89)
VPP (%) (IC del 95 %)	16,96 (107/631) (15,60, 18,41)	17,04 (106/622) (15,66, 18,52)	5,07 (32/631) (4,47, 5,75)	4,98 (31/622) (4,33, 5,73)
VPN (%) (IC del 95 %)	98,56 (1.166/1.183) (97,78, 99,07)	98,57 (1.174/1.191) (97,80, 99,08)	99,66 (1.179/1.183) (99,15, 99,87)	99,58 (1.186/1.191) (99,06, 99,81)
CPP (IC del 95 %)	2,78 (107/124) / (524/1690) (2,52, 3,08)	2,82 (106/123) / (516/1.690) (2,55, 3,12)	2,64 (32/36) / (599/1.778) (2,31, 3,01)	2,59 (31/36) / (591/1.777) (2,24, 3,00)
CPN (IC del 95 %)	0,20 (17/124) / (1.166/1.690) (0,13, 0,31)	0,20 (17/123) / (1.174/1.690) (0,13, 0,31)	0,17 (4/36) / (1.179/1.778) (0,07, 0,42)	0,21 (5/36) / (1.186/1.777) (0,09, 0,47)

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo.

En la Tabla 32 se presenta el rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de lesiones cervicales de alto grado ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) distribuido por grupo de edad. La sensibilidad para la detección de  $\geq$  CIN2 osciló entre el 80,77 % y el 89,36 % para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y entre el 84,62 % y el 89,36 % para la prueba del HPV aprobada por la FDA; la especificidad osciló entre el 51,35 % y el 77,72 % para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y entre el 52,25 % y el 78,43 % para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

La sensibilidad para la detección de  $\geq$  CIN3 tanto de la prueba cobas® 6800/8800 HPV como de la prueba del HPV aprobada por la FDA osciló entre el 66,67 % y el 93,33 %; la especificidad osciló entre el 47,95 % y el 76,22 % para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y entre el 48,77 % y el 76,79 % para la prueba del HPV aprobada por la FDA.

**Tabla 32** Rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y de la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 en la población con ASCUS, distribuido por grupo de edad

Estadística	Prueba cobas® 6800/8800 HPV	Prueba del HPV aprobada por la FDA	Prueba cobas® 6800/8800 HPV	Prueba del HPV aprobada por la FDA	Prueba cobas® 6800/8800 HPV	Prueba del HPV aprobada por la FDA
	25-29 años		30-39 años		40-65 años	
<b><math>\geq</math>CIN2</b>						
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	12,37 (47/380) (9,43, 16,06)		8,63 (51/591) (6,62, 11,17)		3,08 (26/843) (2,11, 4,48)	
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	89,36 (42/47) (77,41, 95,37)	89,36 (42/47) (77,41, 95,37)	86,27 (44/51) (74,28, 93,19)	84,00 (42/50) (71,49, 91,66)	80,77 (21/26) (62,12, 91,49)	84,62 (22/26) (66,47, 93,85)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	51,35 (171/333) (46,00, 56,67)	52,25 (174/333) (46,89, 57,56)	66,67 (360/540) (62,59, 70,51)	66,54 (360/541) (62,46, 70,39)	77,72 (635/817) (74,74, 80,44)	78,43 (640/816) (75,48, 81,12)
VPP (%) (IC del 95 %)	20,59 (42/204) (18,27, 23,11)	20,90 (42/201) (18,53, 23,47)	19,64 (44/224) (17,21, 22,32)	18,83 (42/223) (16,38, 21,56)	10,34 (21/203) (8,42, 12,65)	11,11 (22/198) (9,20, 13,36)
VPN (%) (IC del 95 %)	97,16 (171/176) (93,69, 98,75)	97,21 (174/179) (93,79, 98,77)	98,09 (360/367) (96,27, 99,03)	97,83 (360/368) (95,96, 98,84)	99,22 (635/640) (98,30, 99,64)	99,38 (640/644) (98,48, 99,75)
<b><math>\geq</math>CIN3</b>						
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	3,95 (15/380) (2,41, 6,41)		2,54 (15/591) (1,54, 4,15)		0,71 (6/843) (0,33, 1,54)	
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	93,33 (14/15) (70,18, 98,81)	93,33 (14/15) (70,18, 98,81)	93,33 (14/15) (70,18, 98,81)	86,67 (13/15) (62,12, 96,26)	66,67 (4/6) (30,00, 90,32)	66,67 (4/6) (30,00, 90,32)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	47,95 (175/365) (42,87, 53,07)	48,77 (178/365) (43,68, 53,88)	63,54 (366/576) (59,53, 67,37)	63,54 (366/576) (59,53, 67,37)	76,22 (638/837) (73,22, 78,98)	76,79 (642/836) (73,81, 79,53)
VPP (%) (IC del 95 %)	6,86 (14/204) (5,87, 8,01)	6,97 (14/201) (5,95, 8,14)	6,25 (14/224) (5,31, 7,34)	5,83 (13/223) (4,71, 7,20)	1,97 (4/203) (1,11, 3,46)	2,02 (4/198) (1,14, 3,55)
VPN (%) IC del 95 % (%)	99,43 (175/176) (96,33, 99,91)	99,44 (178/179) (96,39, 99,92)	99,73 (366/367) (98,22, 99,96)	99,46 (366/368) (98,05, 99,85)	99,69 (638/640) (99,04, 99,90)	99,69 (642/644) (99,04, 99,90)

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

En la Tabla 33 se presenta el diagnóstico de la CPR para todos los resultados posibles de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable sometida a una colposcopia.

**Tabla 33** Todos los resultados posibles de la prueba **cobas® 6800/8800 HPV** y diagnósticos de la revisión patológica central en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

Resultado de la prueba <b>cobas® 6800/8800 HPV</b> (12 Other HR HPV; HPV16; HPV18)	Diagnósticos de la revisión patológica central	Total				
	Indeterminado <sup>1</sup>	Normal <sup>2</sup>	CIN1	CIN2	≥ CIN3	
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Negative; HPV18 Negative	66	1.101	65	13	4	1.249
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Negative; HPV18 Positive	1	18	5	2	1	27
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Positive; HPV18 Negative	3	31	4	10	9	57
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Positive; HPV18 Positive	0	1	0	1	0	2
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Negative; HPV18 Negative	31	344	67	49	13	504
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Negative; HPV18 Positive	2	15	3	3	0	23
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Positive; HPV18 Negative	5	28	4	10	9	56
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Positive; HPV18 Positive	0	3	0	0	0	3
12 Other HR HPV Positive; Invalid; Invalid	0	0	1	0	0	1
Global	108	1.541	149	88	36	1.922

<sup>1</sup> Un diagnóstico indeterminado incluye: muestra de biopsia inadecuada para el análisis, paciente/colposcopista no cegado al resultado del HPV o la citología cervical en la visita para la colposcopia o bien muestra de biopsia tomada fuera de la ventana de tiempo.

<sup>2</sup> Un diagnóstico normal incluye: histología negativa o normal y células escamosas atípicas o cambios de las células glandulares indefinidos para neoplasia.

Los cocientes de probabilidad (CP) para la prueba **cobas® 6800/8800 HPV** se presentan en la Tabla 34 para la población con ASCUS (25-65 años).

El cociente de probabilidad de resultados positivos para los 14 genotipos del HPV de AR asociados con  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fue del 2,78 y del 2,64, respectivamente, indicando un aumento total de la probabilidad de lesiones en mujeres con resultados positivos para el HPV.

En el caso de  $\geq$  CIN2, el CP de un positivo para HPV16 y/o un positivo para HPV18 fue 5,48, lo que indica que la probabilidad de obtener un positivo para HPV16 y/o un positivo para HPV18 es ~5,5 veces mayor para una mujer con

≥ CIN2. El CP de un resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV fue 0,20, lo que indica que la probabilidad de obtener un negativo es 5 veces mayor en una mujer sin < CIN2 que en una mujer con ≥ CIN2.

En el caso de ≥ CIN3, el CP de un positivo para HPV16 y/o un positivo para HPV18 fue 6,80 mientras que el CP de un resultado negativo para el HPV fue 0,17.

**Tabla 34** Cocientes de probabilidad de lesiones (≥ CIN2 y ≥ CIN3) según los resultados la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV</b>	<b>Cociente de probabilidad (IC al 95 %) ≥ CIN2 frente a &lt; CIN2</b>	<b>Cociente de probabilidad (IC al 95 %) ≥ CIN3 frente a &lt; CIN3</b>
HPV Positive	2,78 (2,52, 3,08)	2,64 (2,31, 3,01)
HPV16 Positive	7,49 (5,30, 10,58)	9,66 (6,59, 14,17)
HPV18 Positive	1,99 (0,86, 4,61)	1,07 (0,15, 7,57)
HPV16/18 Positive	5,48 (4,08, 7,35)	6,80 (4,80, 9,63)
12 Other HR HPV Positive	2,05 (1,69, 2,49)	1,39 (0,90, 2,17)
HPV Negative	0,20 (0,13, 0,31)	0,17 (0,07, 0,42)

## **Población con ASCUS (25-65 años) - estimaciones de riesgo absoluto y relativo**

El riesgo absoluto de lesiones entre mujeres con resultados positivos para el HPV fue del 16,96 % y del 5,07 % para ≥ CIN2 y ≥ CIN3, respectivamente (Tabla 35). Tanto para ≥ CIN2 como para ≥ CIN3, el riesgo de lesiones fue mayor en mujeres con resultados positivos para el HPV, resultados positivos para HPV16 /o HPV18 y resultados positivos para otros 12 HPV de AR y menor para mujeres con un resultado negativo para el HPV.

En la Tabla 36 se presenta el riesgo absoluto de lesiones (≥ CIN2 y ≥ CIN3) según los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV distribuido por grupo de edad en la población con ASCUS evaluable. Para todos los grupos de edad, los riesgos absolutos fueron más elevados para mujeres con algún resultado positivo para el HPV y menores para un resultado negativo para el HPV.

**Tabla 35** Riesgo absoluto de lesión (≥ CIN2 y ≥ CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

<b>Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV</b>	<b>% de riesgo absoluto (n/N) (IC del 95 %) ≥ CIN2</b>	<b>% de riesgo absoluto (n/N) (IC del 95 %) ≥ CIN3</b>
HPV Positive	16,96 (107/631) (14,23, 20,08)	5,07 (32/631) (3,61, 7,07)
HPV16/18 Positive	28,66 (45/157) (22,17, 36,18)	12,10 (19/157) (7,89, 18,13)
HPV16 Positive	35,45 (39/110) (27,14, 44,75)	16,36 (18/110) (10,61, 24,39)
HPV18 Positive	12,77 (6/47) (5,98, 25,17)	2,13 (1/47) (0,38, 11,11)
12 Other HR HPV Positive	13,08 (62/474) (10,34, 16,41)	2,74 (13/474) (1,61, 4,64)
HPV Negative	1,44 (17/1183) (0,90, 2,29)	0,34 (4/1183) (0,13, 0,87)

**Tabla 36** Riesgo absoluto de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable (25-65 años), distribuido por grupo de edad

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Riesgo absoluto, % (IC del 95 %)	Riesgo absoluto, % (IC del 95 %)
	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
<b>25-29 años</b>		
HPV Positive	20,59 (15,61, 26,66)	6,86 (4,13, 11,19)
HPV16/18 Positive	34,21 (21,21, 50,11)	15,79 (7,44, 30,42)
HPV16 Positive	38,71 (23,73, 56,18)	19,35 (9,19, 36,28)
HPV18 Positive	14,29 (2,57, 51,31)	0,00 (0,00, 35,43)
12 Other HR HPV Positive	17,47 (12,45, 23,96)	4,82 (2,46, 9,22)
HPV Negative	2,84 (1,22, 6,48)	0,57 (0,10, 3,15)
<b>30-39 años</b>		
HPV Positive	19,64 (14,97, 25,34)	6,25 (3,76, 10,22)
HPV16/18 Positive	40,00 (28,57, 52,63)	18,33 (10,56, 29,92)
HPV16 Positive	46,51 (32,51, 61,08)	23,26 (13,15, 37,74)
HPV18 Positive	23,53 (9,55, 47,26)	5,88 (1,05, 26,98)
12 Other HR HPV Positive	12,20 (8,03, 18,09)	1,83 (0,62, 5,24)
HPV Negative	1,91 (0,93, 3,88)	0,27 (0,05, 1,53)
<b>40-65 años</b>		
HPV Positive	10,34 (6,87, 15,30)	1,97 (0,77, 4,96)
HPV16/18 Positive	13,56 (7,03, 24,54)	3,39 (0,93, 11,54)
HPV16 Positive	19,44 (9,75, 35,03)	5,56 (1,54, 18,14)
HPV18 Positive	4,35 (0,77, 20,99)	0,00 (0,00, 14,31)
12 Other HR HPV Positive	9,03 (5,35, 14,83)	1,39 (0,38, 4,92)
HPV Negative	0,78 (0,33, 1,82)	0,31 (0,09, 1,13)

En la Tabla 37 se presenta el riesgo relativo (RR) de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) según los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable.

Los RR estimados de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 para mujeres con resultados positivos vs. negativos para la prueba cobas® 6800/8800 HPV fueron de 11,78 (IC del 95 %: 7,14; 19,50) y de 14,91 (IC del 95 %: 5,33; 42,22), respectivamente, lo que significa que las mujeres con un resultado positivo para HPV tienen ~12 veces más probabilidades de padecer  $\geq$  CIN2 y ~15 veces más probabilidades de padecer  $\geq$  CIN3 que las mujeres con un resultado negativo para HPV.

Del mismo modo, las mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 presentaron más probabilidades de desarrollar  $\geq$  CIN2 que las mujeres con (i) un resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV de AR (2,19) o (ii) un resultado negativo para el HPV (19,90). Las mujeres con un resultado positivo para los otros 12 genotipos del HPV de AR presentaron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar  $\geq$  CIN2 que las mujeres con un resultado negativo para el HPV (9,08). Se observaron resultados similares para histologías de  $\geq$  CIN3, lo que significa que las mujeres con resultados positivos para el HPV tenían mayores probabilidades de padecer  $\geq$  CIN3 en comparación con aquellas con resultados negativos para el HPV (8,06).

**Tabla 37** Riesgo relativo de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable (25-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
HPV Positivo frente a HPV Negativo	11,78 (7,14, 19,50)	14,91 (5,33, 42,22)
HPV16/18 Positivo frente a HPV Negativo	19,90 (11,71, 33,97)	35,59 (12,33, 103,86)
HPV16/18 Positivo frente a Otros 12 HR HPV Positivo	2,19 (1,56, 3,07)	4,42 (2,23, 8,73)
Otros 12 HR HPV Positivo frente a HPV Negativo	9,08 (5,38, 15,40)	8,06 (2,66, 24,75)

En la Tabla 38 se presenta el riesgo relativo de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) según los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV distribuido por grupo de edad en la población con ASCUS evaluable. Para todos los grupos de edad, se observaron patrones similares de aumento de riesgo asociado a resultados positivos para el HPV en comparación con los presentados para la población total en la Tabla 38.

**Tabla 38** Riesgo relativo de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con ASCUS evaluable (25-65 años), distribuido por grupo de edad

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Riesgo relativo (IC del 95 %)
	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
<b>25-29 años</b>		
HPV Positivo frente a HPV Negativo	7,25 (2,93, 17,92)	12,04 (1,60, 90,94)
HPV16/18 Positivo frente a HPV Negativo	12,05 (4,56, 31,77)	27,70 (3,44, 224,18)
HPV16/18 Positivo frente a Otros 12 HR HPV Positivo	1,96 (1,13, 3,40)	3,28 (1,21, 8,89)
Otros 12 HR HPV Positivo frente a HPV Negativo	6,15 (2,44, 15,51)	8,46 (1,07, 67,09)
<b>30-39 años</b>		
HPV Positivo frente a HPV Negativo	10,28 (4,72, 22,47)	23,15 (3,04, 173,25)
HPV16/18 Positivo frente a HPV Negativo	20,94 (9,46, 46,51)	67,89 (8,85, 511,73)
HPV16/18 Positivo frente a Otros 12 HR HPV Positivo	3,28 (1,96, 5,49)	10,02 (2,89, 34,70)
Otros 12 HR HPV Positivo frente a HPV Negativo	6,39 (2,76, 14,82)	6,78 (0,70, 64,06)
<b>40-65 años</b>		
HPV Positivo frente a HPV Negativo	13,26 (5,06, 34,67)	6,35 (1,16, 34,17)
HPV16/18 Positivo frente a HPV Negativo	17,38 (5,86, 51,37)	10,94 (1,56, 75,62)
HPV16/18 Positivo frente a Otros 12 HR HPV Positivo	1,50 (0,66, 3,43)	2,44 (0,35, 16,92)
Otros 12 HR HPV Positivo frente a HPV Negativo	11,58 (4,19, 31,90)	4,48 (0,63, 31,29)

## Uso de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en el cribado ASCUS de mujeres de 21-24 años

Para poder evaluar el rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en mujeres de 21-24 años con un resultado citológico ASCUS, se identificaron 140 muestras cervicales residuales refrigeradas y conservadas en PreservCyt® procedentes de participantes en el estudio ATHENA con una edad de 21-24 años y un diagnóstico citológico de ASCUS. Las muestras se analizaron en 2018 utilizando tanto la prueba cobas® 6800/8800 HPV como la prueba del HPV aprobada por la FDA (Tabla 39). Una muestra obtuvo un resultado no válido en la prueba del HPV aprobada por la FDA, por lo que el total de muestras evaluables se redujo a 139. La concordancia para HPV16, HPV18 y otros 12 genotipos del HPV de AR se muestran en la Tabla 39.

**Tabla 39** Comparación cruzada de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y los resultados de la prueba del HPV aprobada por la FDA utilizando muestras ATHENA residuales

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA HPV16 Positive	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA HPV18 Positive	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA 12 Other HR HPV Positive	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA HPV Negative	Total
HPV16 Positive	33	0	2	0	35
HPV18 Positive	0	8	3	1	12
12 Other HR HPV Positive	0	0	81	0	81
HPV Negative	0	0	2	9	11
Total	33	8	88	10	139
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	100,00 % (33/33) (89,57, 100,00)	100,00 % (8/8) (67,55, 100,00)	92,05 % (81/88) (84,48, 96,09)	-	-
14 HR HPV Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	PCP: 98,45 % (127/129) (94,52, 99, 57)	PCP: 98,45 % (127/129) (94,52, 99, 57)	PCN: 90,00 % (9/10) (59,50, 98,21)	PCN: 90,00 % (9/10) (59,50, 98,21)	-

PCP: porcentaje de concordancia de positivos; PCN: porcentaje de concordancia de negativos.

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

## Población con NILM (30-65 años) - características del rendimiento

De las 34.807 mujeres evaluables de la población total, 25.322 tenían un resultado citológico NILM y una edad de 30-65 años. De todas ellas, un total de 3.335 (13,17 %) fueron seleccionadas o elegidas aleatoriamente para remisión a colposcopia para obtener un diagnóstico histológico. De aquellas identificadas para colposcopia, 2.805 finalizaron el procedimiento y 2.632 de ellas obtuvieron un diagnóstico CPR y un resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV válidos. En la Tabla 40 se resume la distribución de los diagnósticos CPR verificados y sin verificar mediante los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV. Un total de 151 mujeres fueron diagnosticadas con  $\geq$  CIN2 mediante CPR, incluidos 54 casos con  $\geq$  CIN3.

**Tabla 40** Resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y diagnósticos de la revisión patológica central en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Diagnósticos de la revisión patológica central				Estado desconocido de la lesión <sup>2</sup>	Total
	Normal <sup>1</sup>	CIN1	CIN2	$\geq$ CIN3		
HPV Positive	1.797	100	94	54	527	2.572
HPV Negative	571	13	3	0	22.163	22.750
Total	2.368	113	97	54	22.690	25.322

<sup>1</sup> Un diagnóstico normal incluye: histología negativa o normal y células escamosas atípicas o cambios de las células glandulares indefinidos para neoplasia.

<sup>2</sup> Un estado desconocido de la lesión incluye: muestra de biopsia inadecuada para el análisis, paciente/colposcopista no cegado al resultado de la prueba del HPV o de la citología cervical en la visita para la colposcopia, muestra de biopsia tomada fuera de la ventana de tiempo o pacientes no seleccionadas para colposcopia.

En la tabla Tabla 41 se presentan las características de rendimiento ajustadas y sin ajustar para la población con NILM (30-65 años). Las estimaciones sin ajustar de sensibilidad y especificidad para la detección de  $\geq$  CIN2 fueron del 98,01 % (IC del 95 %: 94,32; 99,32) y del 23,54 % (IC del 95 %: 21,91; 25,25) respectivamente; para la detección de  $\geq$  CIN3, las estimaciones fueron del 100 % (IC del 95 %: 93,36; 100) y del 22,77 % (IC del 95 %: 21,19; 24,43). Las sensibilidades ajustadas para la verificación diagnóstica de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fueron del 72,51 % y del 100 %, respectivamente; las especificidades ajustadas fueron del 90,48 % y del 90,08 %, respectivamente. Las estimaciones ajustadas del VPP para  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fueron del 7,20 % y del 2,61 %, respectivamente; los VPN fueron del 99,69 % y del 100 %, respectivamente.

Las estimaciones ajustadas de la prevalencia para  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fueron del 1,01 % y del 0,27 %, respectivamente.

**Tabla 41** Rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Parámetros de rendimiento	Diagnósticos de la revisión patológica central			
	$\geq$ CIN2		$\geq$ CIN3	
	Sin ajustar	Ajustado	Sin ajustar	Ajustado
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	98,01 (148/151) (94,32, 99,32)	72,51 (44,28, 100,00)	100,00 (54/54) (93,36, 100,00)	100,00 (93,36, 100,00)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	23,54 (584/2.481) (21,91, 25,25)	90,48 (90,10, 90,85)	22,77 (587/2.578) (21,19, 24,43)	90,08 (89,72, 90,45)
VPP (%) (IC del 95 %)	7,24 (148/2.045) (6,19, 8,44)	7,20 (6,10, 8,34)	2,64 (54/2.045) (2,03, 3,43)	2,61 (1,93, 3,30)
VPN (%) (IC del 95 %)	99,49 (584/587) (98,51, 99,83)	99,69 (99,02, 100,00)	100,00 (587/587) (99,35, 100,00)	100,00 (99,35, 100,00)
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	5,74 (151/2.632) (4,91, 6,69)	1,01 (0,65, 1,62)	2,05 (54/2.632) (1,58, 2,67)	0,27 (0,19, 0,34)

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

## Población con NILM (30-65 años) - cocientes de probabilidad

En la Tabla 42 se muestran los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM (30-65 años) evaluable según diagnósticos CPR.

**Tabla 42** Todos los resultados posibles de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y diagnósticos de la revisión patológica central en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV (12 Other HR HPV; HPV16; HPV18)	Diagnósticos de la revisión patológica central	Total				
	Indeterminado <sup>1</sup>	Normal <sup>2</sup>	CIN1	CIN2	≥ CIN3	
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Negative; HPV18 Negative	22.163	571	13	3	0	22.750
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Negative; HPV18 Positive	45	189	5	5	5	249
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Positive; HPV18 Negative	98	304	13	6	20	441
12 Other HR HPV Negative; HPV16 Positive; HPV18 Positive	3	9	1	0	0	13
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Negative; HPV18 Negative	351	1.193	73	70	22	1.709
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Negative; HPV18 Positive	10	39	4	3	1	57
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Positive; HPV18 Negative	19	56	4	10	6	95
12 Other HR HPV Positive; HPV16 Positive; HPV18 Positive	0	7	0	0	0	7
12 Other HR HPV Positive; Invalid; Invalid	1	0	0	0	0	1
Global	22.690	2.368	113	97	54	25.322

<sup>1</sup> Un diagnóstico indeterminado incluye: muestra de biopsia inadecuada para el análisis, paciente/colposcopista no cegado al resultado de la prueba del HPV o de la citología cervical en la visita para la colposcopia, muestra de biopsia tomada fuera de la ventana de tiempo o pacientes no seleccionadas para colposcopia.

<sup>2</sup> Un diagnóstico normal incluye: histología negativa o normal y células escamosas atípicas o cambios de las células glandulares indefinidos para neoplasia.

La Tabla 43 presenta el cociente de probabilidad (CP) de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) en mujeres de 30-65 años de edad con resultado citológico NILM por los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV. Los cocientes de probabilidad ajustados de los resultados positivos para los genotipos del HPV de AR asociados con  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fueron del 7,62 y del 10,08, respectivamente, indicando un aumento total de la probabilidad de lesiones asociado a un resultado positivo para el HPV.

En el caso de  $\geq$  CIN3, los resultados positivos para el HPV16 obtuvieron el CP más elevado de 23,78 (ajustado), lo que indica que un resultado positivo para el HPV16 tiene una probabilidad 23 veces mayor de aparecer en mujeres con  $\geq$  CIN3. No se observó ningún caso de  $\geq$  CIN3 en mujeres con un resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV. En el caso de  $\geq$  CIN2, se observaron patrones similares de elevada probabilidad asociada a resultados positivos para el HPV y de probabilidad baja asociada a resultados negativos para el HPV.

**Tabla 43** Cocientes de probabilidad de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) según los resultados la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Cociente de probabilidad (IC al 95 %)			
	$\geq$ CIN2 frente a $<$ CIN2		$\geq$ CIN3 frente a $<$ CIN3	
	Sin ajustar	Ajustado	Sin ajustar	Ajustado
HPV Positive	1,28 (1,24, 1,32)	7,62 (4,63, 10,78)	1,29 (1,27, 1,32)	10,08 (9,64, 10,50)
HPV16 Positive	1,75 (1,33, 2,30)	10,14 (5,34, 16,58)	3,03 (2,26, 4,05)	23,78 (13,94, 30,90)
HPV18 Positive	0,97 (0,58, 1,62)	5,78 (2,19, 11,65)	1,17 (0,54, 2,51)	8,82 (1,44, 16,05)
HPV16/18 Positive	1,46 (1,17, 1,81)	8,55 (5,07, 12,89)	2,33 (1,85, 2,94)	18,34 (12,49, 22,22)
12 Other HR HPV Positive	1,19 (1,04, 1,36)	7,15 (4,37, 11,05)	0,79 (0,57, 1,09)	6,05 (4,02, 8,95)
HPV Negative	0,08 (0,03, 0,24)	0,30 (0,00, 0,60)	0,00* (0,00, 0,29)	0,00* (0,00, 0,29)

\* No se observó ningún caso de  $\geq$  CIN3 en mujeres con un resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV.

## Población con NILM (30-65 años) - estimaciones de riesgo absoluto y relativo

En la Tabla 44 se presenta el riesgo absoluto (RA) ajustado de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) en la población con NILM de 30-65 años según la prueba cobas® 6800/8800 HPV. El riesgo absoluto ajustado de  $\geq$  CIN2 fue del 7,19 % en mujeres con un resultado positivo en la prueba del HPV; el riesgo es mayor en mujeres con un resultado positivo para HPV16 (9,35 %), seguido por mujeres con un resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV de AR (6,78 %) y por mujeres con un resultado positivo para HPV18 (5,56 %). El riesgo absoluto ajustado de  $\geq$  CIN3 fue del 2,60 % en mujeres con un resultado positivo en la prueba del HPV; el riesgo es mayor en mujeres con un resultado positivo para HPV16 (5,94 %), seguido por mujeres con un resultado positivo para HPV18 (2,29 %) y por mujeres con un resultado positivo para otros 12 genotipos del HPV de AR (1,58 %).

Los riesgos de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 fueron bajos en mujeres con resultados negativos para el HPV (RA ajustados: 0,31 % y 0,15 %, respectivamente). Los riesgos absolutos distribuidos por edad se presentan en la Tabla 45 y la Tabla 46.

**Tabla 44** Riesgo absoluto de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	% de riesgo absoluto (IC del 95 %)			
	$\geq$ CIN2		$\geq$ CIN3	
	Sin ajustar	Ajustado	Sin ajustar	Ajustado
HPV Positive	7,24 (148/2.045) (6,19, 8,44)	7,19 (6,10, 8,33)	2,64 (54/2.045) (2,03, 3,43)	2,60 (1,93, 3,31)
HPV16 Positive	9,63 (42/436) (7,21, 12,77)	9,35 (6,66, 12,09)	5,96 (26/436) (4,10, 8,59)	5,94 (3,60, 8,19)
HPV18 Positive	5,58 (14/251) (3,35, 9,14)	5,56 (2,68, 8,40)	2,39 (6/251) (1,10, 5,12)	2,29 (0,63, 4,38)
HPV16/18 Positive	8,15 (56/687) (6,33, 10,44)	8,00 (5,99, 10,06)	4,66 (32/687) (3,32, 6,50)	4,64 (3,11, 6,29)
12 Other HR HPV Positive	6,77 (92/1.358) (5,56, 8,24)	6,78 (5,54, 8,21)	1,62 (22/1.358) (1,07, 2,44)	1,58 (0,96, 2,30)
HPV Negative	0,51 (3/587) (0,17, 1,49)	0,31 (0,00, 0,98)	0,09 (0,5*/587) (0,01, 0,81)	0,15 (0,00, 0,18)

\* No se observó ningún caso de  $\geq$  CIN3 en mujeres con un resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV; se utilizó un caso de 0,5 para la estimación del riesgo.

**Tabla 45** Riesgo absoluto de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (30-39 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	% de riesgo absoluto (IC del 95 %)			
	$\geq$ CIN2		$\geq$ CIN3	
	Sin ajustar	Ajustado	Sin ajustar	Ajustado
HPV Positive	9,44 (98/1.038) (7,81, 11,37)	9,26 (7,64, 10,93)	3,47 (36/1.038) (2,52, 4,76)	3,39 (2,31, 4,44)
HPV16 Positive	16,27 (34/209) (11,88, 21,87)	15,61 (11,21, 20,38)	9,57 (20/109) (6,28, 14,32)	9,29 (5,55, 13,25)
HPV18 Positive	5,74 (7/122) (2,81, 11,37)	5,33 (2,03, 9,83)	1,64 (2/122) (0,45, 5,78)	1,33 (0,00, 4,21)
HPV16/18 Positive	12,39 (41/331) (9,26, 16,37)	11,93 (8,95, 15,35)	6,65 (22/331) (4,43, 9,86)	6,44 (4,00, 9,10)
12 Other HR HPV Positive	8,06 (57/707) (6,27, 10,30)	8,03 (6,11, 9,95)	1,98 (14/707) (1,18, 3,30)	1,98 (1,04, 2,96)
HPV Negative	0,42 (1/236) (0,07, 2,36)	0,74 (0,00, 2,55)	0,21 (0,5/236) (0,02, 2,00)	0,37 (0,00, 0,43)

**Tabla 46** Riesgo absoluto de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (40-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	% de riesgo absoluto (IC del 95 %)			
	$\geq$ CIN2		$\geq$ CIN3	
	Sin ajustar	Ajustado	Sin ajustar	Ajustado
HPV Positive	4,97 (50/1.007) (3,79, 6,49)	4,98 (3,78, 6,43)	1,79 (18/1.007) (1,13, 2,81)	1,85 (0,97, 2,65)
HPV16 Positive	3,52 (8/227) (1,80, 6,80)	3,48 (1,44, 6,11)	2,64 (6/227) (1,22, 5,65)	2,79 (0,66, 5,03)
HPV18 Positive	5,43 (7/129) (2,65, 10,78)	5,77 (1,95, 9,90)	3,10 (4/129) (1,21, 7,70)	3,21 (0,56, 6,62)
HPV16/18 Positive	4,21 (15/356) (2,57, 6,83)	4,29 (2,23, 6,47)	2,81 (10/356) (1,53, 5,09)	2,93 (1,12, 4,59)
12 Other HR HPV Positive	5,38 (35/651) (3,89, 7,39)	5,37 (3,83, 7,08)	1,23 (8/651) (0,62, 2,41)	1,25 (0,50, 2,11)
HPV Negative	0,57 (2/351) (0,16, 2,05)	0,02 (0,00, 0,05)	0,14 (0,5/351) (0,01, 1,35)	0,01 (0,00, 0,01)

El riesgo relativo (RR) de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 se muestra en la Tabla 47. El riesgo relativo de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 en mujeres con un resultado positivo para el HPV en comparación con un resultado negativo para el HPV fue del 14,21 y del 29,33, respectivamente. Las mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 presentaban el riesgo relativo más elevado en comparación con las mujeres con resultados negativos para el HPV ( $\geq$  CIN2: 15,98 y  $\geq$  CIN3: 51,78).

**Tabla 47** Riesgo relativo de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) por genotipo del HPV según la prueba cobas® 6800/8800 HPV en la población con NILM evaluable (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Diagnósticos de la revisión patológica central	Diagnósticos de la revisión patológica central
	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
Positivo frente a Negativo para HPV	14,20 (4,53, 44,25)	29,33 (1,92, 501,27)
HPV16/18 Positivo frente a Negativo	15,98 (5,02, 50,69)	51,78 (3,35, 891,43)
Positivo frente a Negativo para otros 12 HPV-AR	13,27 (4,21, 41,69)	18,00 (1,15, 313,24)
HPV16/18 Positivo frente a Otros 12 HR HPV Positivo	1,20 (0,87, 1,66)	2,88 (1,68, 4,91)

Nota: se muestran estimaciones sin ajustar.

## Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para mujeres de 25-65 años

La concordancia analítica de la prueba cobas® 6800/8800 HPV también se evaluó mediante la estimación de los porcentajes de concordancia, junto con intervalos de confianza (IC) del 95 %, para distintos resultados de la prueba del HPV aprobada por la FDA en muestras prealícuota (Tabla 48 y Tabla 49). Los porcentajes de concordancia específicos del genotipo fueron: PCP para positivo para HPV16 del 97,07 % (IC del 95 %: 95,64; 98,04), PCP para positivo para HPV18 del 97,21 % (IC del 95 %: 94,60; 98,658), el PCP para positivo para otros 12 genotipos del HPV de AR fue del 85,96 % (IC del 95 %: 84,8; 87,00) y el PCN para negativo para el HPV del 97,73 % (IC del 95 %: 97,55; 97,89).

**Tabla 48** Comparación cruzada de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y los resultados de la prueba del HPV aprobada por la FDA

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA	Resultado de la prueba del HPV aprobada por la FDA	Total
	Positivo para HPV16	Positivo para HPV18	Positivo para otros 12 HPV-AR	Negativo para HPV	
<b>HPV16 Positive</b>	762	6	46	250	1.064
<b>HPV18 Positive</b>	2	279	47	165	493
<b>12 Other HR HPV Positive</b>	13	1	3.409	260	3.683
<b>HPV Negative</b>	8	1	464	29.011	29.484
<b>Total</b>	785	287	3.966	29.686	34.724

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

**Tabla 49** Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y la prueba del HPV aprobada por la FDA para la detección de genotipos de HPV

Genotipos de HPV	% porcentaje de concordancia de positivos (n/N; IC del 95 %)	% porcentaje de concordancia de negativos (n/N; IC del 95 %)
HPV16 Positive	97,07 % (762/785; 95,64 %, 98,04 %)	99,11 % (33.637/33.939; 99,00 %, 99,20 %)
HPV18 Positive	97,21 % (279/287; 94,60 %, 98,58 %)	99,38 % (34.223/34.437; 99,29 %, 99,46 %)
12 Other HR HPV Positive	85,96 % (3.409/3.966; 84,84 %, 87,00 %)	99,11 % (30.484/30.758; 99,00 %, 99,21 %)
HPV Positive	90,61 % (4.565/5.038; 89,77 %, 91,39 %)	97,73 % (29.011/29.686; 97,55 %, 97,89 %)

Nota: un resultado positivo para HPV16 implica un resultado positivo para HPV16, un resultado positivo o negativo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para HPV18 implica un resultado negativo para HPV16, un resultado positivo para HPV18 y un resultado positivo o negativo para otros 12 HPV de AR.

Un resultado positivo para otros 12 HPV-AR implica un resultado negativo para HPV16, un resultado negativo para HPV18 y un resultado positivo para otros 12 HPV-AR.

## Concordancia con un comparador compuesto para la población con ASCUS (25-65 años) y con NILM (30-65 años)

La concordancia de la prueba cobas® 6800/8800 HPV se evaluó mediante la comparación de los resultados de la prueba con un comparador compuesto formado por secuenciación de ADN del HPV y una prueba de ADN de genotipos del HPV de AR aprobada por la FDA.

Se seleccionaron muestras cervicales representativas de 2 subconjuntos de mujeres del estudio IMPACT: mujeres  $\geq 25$  años con resultados citológicos ASCUS (n = 590) y mujeres de 30-65 años con resultados citológicos NILM (n = 3.167).

La concordancia analítica de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV se comparó con el comparador compuesto para la detección de 14 genotipos del HPV de AR y se calcularon el porcentaje de concordancia de positivos (PCP), el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) y los intervalos de confianza (IC) del 95 %. El resultado del comparador compuesto para la detección de 14 genotipos del HPV de AR se consideró indeterminado cuando los resultados eran discordantes entre la secuenciación de ADN del HPV y la prueba de ADN de genotipos del HPV de AR aprobada por la FDA. Todos los resultados, incluidos los resultados indeterminados del comparador compuesto para la detección de 14 genotipos del HPV de AR, se presentan en la Tabla 50.

**Tabla 50** Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y el comparador compuesto para la detección de 14 genotipos del HPV de AR

Población	Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Compuesto del HPV			Total	Concordancia (%) (IC del 95 %)
		Comparador positivo	Comparador negativo	Comparador indeterminado		
ASCUS ≥ 25 años	Positiva	420	0	12	432	PCP: 98,36 % (420/427) (96,66 %, 99,20 %)
ASCUS ≥ 25 años	Negativa	7	134	17	158	PCN: 100,0 % (134/134) (97,21 %, 100,00 %)
ASCUS ≥ 25 años	Total	427	134	29	590	-
NILM ≥ 30 años	Positiva	1.153	31	79	1.263	PCP: 90,57 % (1.153/1.273) (88,84 %, 92,06 %)
NILM ≥ 30 años	Negativa	120	1.635	149	1.904	PCN: 98,14 % (1.635/1.666) (97,37 %, 98,69 %)
NILM ≥ 30 años	Total	1.273	1.666	228	3.167	-

PCP = porcentaje de concordancia de positivos, PCN = porcentaje de concordancia de negativos.

La concordancia analítica de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV se comparó con el comparador compuesto para el genotipado del HPV y se calcularon los correspondientes porcentajes de concordancia (PC) junto con los intervalos de confianza (IC) del 95 %: PC de positivo para HPV16, CP de positivo para HPV18, CP de positivo para otros 12 genotipos de HPV de AR y CP de negativo para HPV. El resultado del comparador compuesto para el genotipado del HPV se consideró indeterminado cuando los resultados eran discordantes entre la secuenciación de ADN del HPV y la prueba de ADN de genotipos del HPV de AR aprobada por la FDA. Todos los resultados, incluidos los resultados indeterminados para el genotipado del HPV del comparador compuesto, se presentan en la Tabla 51 y en la Tabla 52 para la población con ASCUS de 25-65 años y para la población con NILM de 30-65 años, respectivamente.

**Tabla 51** Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y el comparador compuesto en la población con ASCUS (25-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Comparador compuesto para el genotipado del HPV					Total
	Prueba aprobada por la FDA = HPV16 Positivo Secuenciación de ADN = HPV16 Positivo	Prueba aprobada por la FDA = HPV18 Positivo Secuenciación de ADN = HPV18 Positivo	Prueba aprobada por la FDA = Otros 12 HR HPV Positivo Secuenciación de ADN = Otros 12 HR HPV Positivo	Prueba aprobada por la FDA = HPV Negativo Secuenciación de ADN = HPV Negativo	Indeterminado	
HPV16 Positive	68	0	2	0	6	76
HPV18 Positive	0	21	2	0	8	31
12 Other HR HPV Positive	0	0	317	0	8	325
HPV Negative	0	0	7	134	17	158
Total	68	21	328	134	39	590
Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	100,0 % (68/68) (94,65 %, 100,0 %)	100,0 % (21/21) (84,54 %, 100,0 %)	96,65 % (317/328) (94,10 %, 98,12 %)	100,0 % (134/134) (97,21 %, 100,0 %)	-	-

Nota: los resultados indeterminados incluyen los resultados discordantes de la prueba aprobada por la FDA y la secuenciación de ADN.

**Tabla 52** Concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV y el comparador compuesto en la población con NILM (30-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Comparador compuesto para el genotipado del HPV					Total
	Prueba aprobada por la FDA = HPV16 Positivo Secuenciación de ADN = HPV16 Positivo	Prueba aprobada por la FDA = HPV18 Positivo Secuenciación de ADN = HPV18 Positivo	Prueba aprobada por la FDA = Otros 12 HR HPV Positivo Secuenciación de ADN = Otros 12 HR HPV Positivo	Prueba aprobada por la FDA = HPV Negativo Secuenciación de ADN = HPV Negativo	Indeterminado	
HPV16 Positive	171	1	13	19	30	234
HPV18 Positive	0	74	11	5	15	105
12 Other HR HPV Positive	0	0	853	7	64	924
HPV Negative	1	1	113	1.635	154	1.904
Total	172	76	990	1.666	263	3.167
Porcentaje de concordancia (IC del 95 %)	99,42 % (171/172) (96,78 %, 99,90 %)	97,37 % (74/76) (90,90 %, 99,28 %)	86,16 % (853/990) (83,87 %, 88,17 %)	98,14 % (1.635/1.666) (97,37 %, 98,69 %)	-	-

Nota: los resultados indeterminados incluyen los resultados discordantes de la prueba aprobada por la FDA y la secuenciación de ADN.

## Población de cribado primario (25-65 años) - evaluación del rendimiento

De las 35.263 mujeres inscritas en el estudio, solo 34.914 cumplieron los criterios de participación. Se excluyó a una mujer debido a un volumen de muestra insuficiente para la prueba cobas® 6800/8800 HPV y de las 34.913 mujeres elegibles, un total de 34.807 fueron evaluables para el análisis de la población de cribado primario. Para ser evaluables, las mujeres debían haber sido elegibles para el estudio en el momento de inscribirse y haber obtenido un resultado válido en la prueba cobas® 6800/8800 HPV. El porcentaje de resultados no válidos de la prueba cobas® 6800/8800 HPV fue del 0,04 % (13/34.913) con un IC del 95 % comprendido entre el 0,02 % y el 0,06 %.

La edad media de las mujeres evaluables en la población de cribado primario fue de 39 años. Un 18,8 % de las mujeres se encontraba en el grupo de edad de 25-29 años y un 34 %, en el grupo de edad de 30-39 años; el 47,2 % restante tenían 40-65 años. Aproximadamente el 12 % comunicó haber recibido la vacuna del HPV, el 91,5 % comunicó un cribado por citología cervical en los 5 años anteriores y el 8,4 % comunicó haberse sometido a un procedimiento de colposcopia en los 5 años anteriores a la participación en el estudio. De todas las mujeres evaluables, el 42,4 % afirmó haberse realizado una prueba de cribado del HPV en los últimos 5 años y un 12,7 % de ellas comunicó haber obtenido un resultado positivo para el HPV.

Un total de 6.826 mujeres fueron remitidas a colposcopia y 6.776 finalizaron el procedimiento de colposcopia. De todas ellas, durante el transporte se perdieron las muestras de biopsia de 3 mujeres. Se observó un diagnóstico de  $\geq$  CIN2 en 595 de 6.773 (8,8 %) de mujeres remitidas a colposcopia y con resultados de diagnóstico CPR válidos en la colposcopia.

En la Tabla 53 se muestra el número de mujeres con resultados colposcópicos para cada combinación de la prueba cobas® 6800/8800 HPV así como los resultados citológicos. Fue necesario aplicar una corrección para la verificación diagnóstica debido a la diferencia en las tasas de colposcopia de cada categoría. El estado de lesión se atribuyó a las mujeres sin resultados histológicos sometidas a colposcopia según su resultado para el HPV (tanto por la prueba cobas® 6800/8800 HPV como prueba del HPV aprobada por la FDA), la citología cervical y la edad.

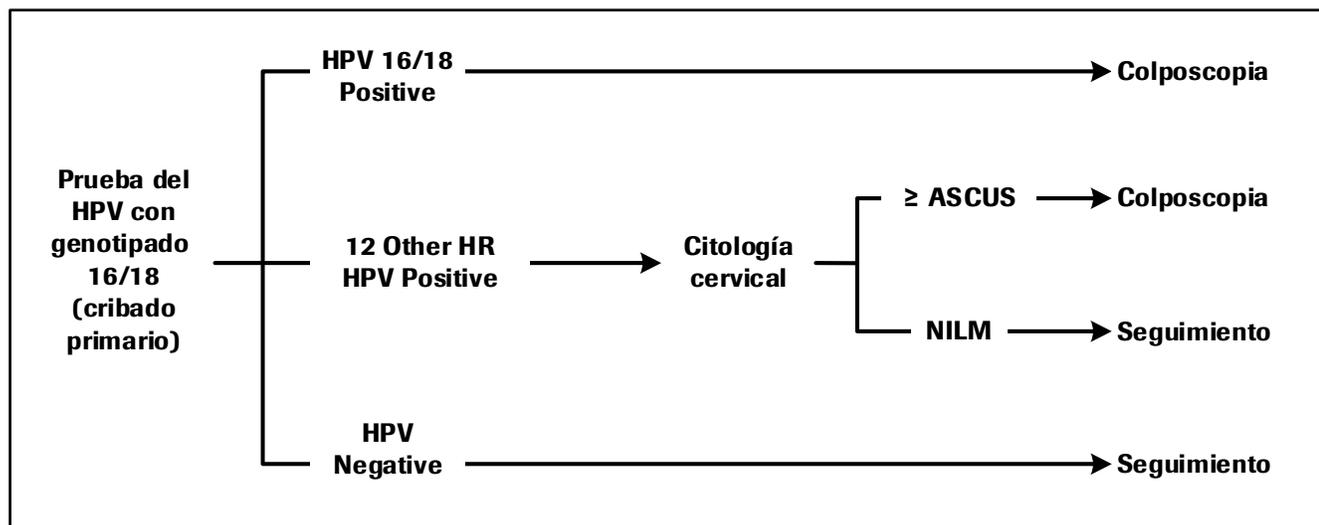
**Tabla 53** Número de pacientes con histología adjudicada, citología cervical y resultados de la prueba **cobas® 6800/8800 HPV** en la población de cribado primario evaluable (25-65 años)

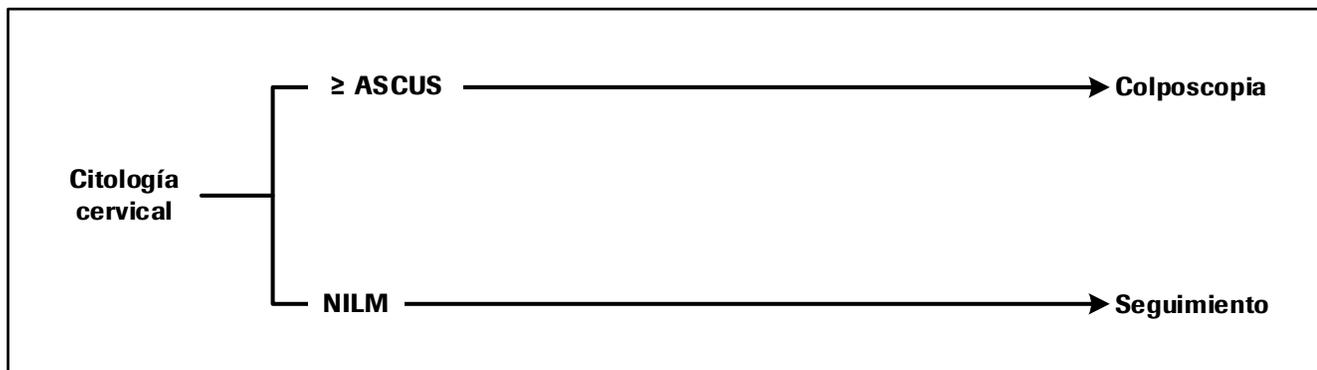
Resultado de la prueba <b>cobas® 6800/8800 HPV</b>	Número de mujeres	Citología cervical	Citología cervical	Citología cervical	Citología cervical	Total
		NILM	ASCUS	> ASCUS	Insatisfactoria	
HPV16/18 Positive	Total	1.061	207	270	19	1.557
HPV16/18 Positive	Con colposcopia adjudicada	884	168	230	12	-
12 Other HR HPV Positive	Total	2.518	592	545	38	3.693
12 Other HR HPV Positive	Con colposcopia adjudicada	2.099	506	447	26	-
HPV Negative	Total	27.326	1.471	323	437	29.557
HPV Negative	Con colposcopia adjudicada	804	1.250	285	65	-
Total	-	30.905	2.270	1.138	494	34.807

## Algoritmos de cribado

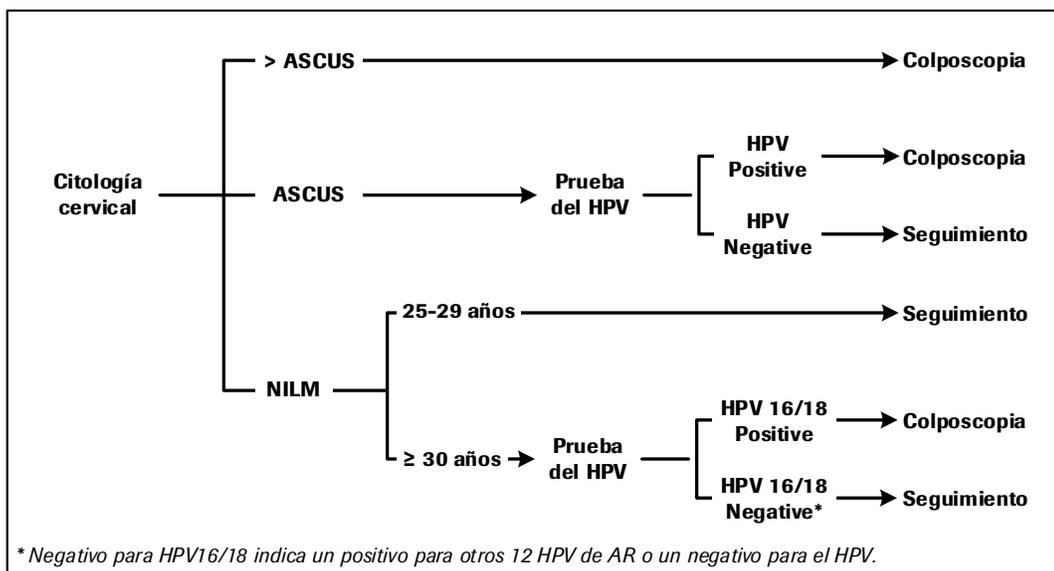
Se evaluó el uso de la prueba **cobas® 6800/8800 HPV** como método de cribado de primera línea mediante la comparación del algoritmo de cribado primario (Ilustración 7) con el algoritmo de citología sola (Ilustración 8).

**Ilustración 7** Algoritmo de cribado primario



**Ilustración 8** Algoritmo de citología sola

El rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV como método de cribado de primera línea también se evaluó comparando el algoritmo de cribado primario con el algoritmo ASCUS/Co-test que representa la estrategia de cribado aprobada por las directrices de 2012 de la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology.<sup>15</sup> De acuerdo con estas directrices, las mujeres de 25-29 años de edad con resultados citológicos > ASCUS o resultados positivos para ASCUS y HPV de alto riesgo se remiten a una colposcopia, al igual que las mujeres ≥ 30 años con resultados citológicos > ASCUS o resultados positivos para ASCUS y HPV de alto riesgo y aquellas con resultados citológicos NILM y resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 (Ilustración 9).

**Ilustración 9** Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test

El rendimiento del algoritmo de cribado primario y del algoritmo de citología sola se evaluó mediante la estimación de la sensibilidad, la especificidad, el CPP, CPN, la prevalencia, el VPP y el VPN en la identificación de la lesión cervical de alto grado ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3); en la Tabla 54 se presentan los resultados de la comparación.

El rendimiento del algoritmo de cribado primario fue significativamente mejor que el algoritmo de citología sola para ambos criterios de valoración clínicos  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3 puesto que el algoritmo de cribado primario obtuvo resultados notablemente superiores en sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y CPP y también un CPN significativamente inferior en comparación con el algoritmo de citología sola. Además, el algoritmo de cribado primario mejoró la detección de la lesión (aumento del 13,82 % en la sensibilidad de  $\geq$  CIN3) y requirió un 2,05 % de menos remisiones a colposcopia en comparación con el algoritmo de citología sola.

**Tabla 54** Rendimiento ajustado de los algoritmos de cribado primario y citología sola en la población de cribado primario evaluable (25-65 años)

Parámetros de rendimiento	≥ CIN2 Prevalencia (IC del 95 %) = 2,34 (2,03, 2,83)			≥ CIN3 Prevalencia (IC del 95 %) = 0,87 (0,77, 0,98)		
	Algoritmo de cribado primario	Algoritmo de citología sola	Diferencia	Algoritmo de cribado primario	Algoritmo de citología sola	Diferencia
Sensibilidad (%)	62,41	56,39	6,02	79,93	66,12	13,82
(IC del 95 %)	(52,39, 70,24)	(47,27, 64,21)	(2,85, 9,21)	(74,36, 84,80)	(59,71, 72,37)	(8,42, 19,46)
Especificidad (%)	93,57	91,32	2,24	92,90	90,71	2,19
(IC del 95 %)	(93,31, 93,85)	(91,04, 91,63)	(1,93, 2,54)	(92,62, 93,19)	(90,41, 91,00)	(1,89, 2,50)
VPP (%)	18,86	13,47	5,39	9,02	5,90	3,12
(IC del 95 %)	(17,15, 20,55)	(12,13, 14,85)	(4,35, 6,23)	(7,90, 10,20)	(5,06, 6,81)	(2,51, 3,81)
VPN (%)	99,05	98,87	0,18	99,81	99,67	0,14
(IC del 95 %)	(98,57, 99,32)	(98,39, 99,16)	(0,09, 0,25)	(99,75, 99,86)	(99,60, 99,74)	(0,09, 0,19)
CPP	9,70	6,50	3,20	11,25	7,11	4,14
(IC del 95 %)	(8,09, 11,11)	(5,38, 7,47)	(2,51, 3,86)	(10,35, 12,12)	(6,42, 7,83)	(3,37, 4,92)
CPN	0,40	0,48	-0,08	0,22	0,37	-0,16
(IC del 95 %)	(0,32, 0,51)	(0,39, 0,58)	(-0,11, -0,04)	(0,16, 0,28)	(0,31, 0,44)	(-0,22, -0,10)
Remisión a colposcopia (%)	7,74	9,79	-2,05	7,74	9,79	-2,05
(IC del 95 %)	(7,45, 8,02)	(9,48, 10,09)	(-2,35, -1,74)	(7,45, 8,02)	(9,48, 10,09)	(-2,35, -1,74)

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo.

En la Tabla 55 se muestran las comparaciones entre el algoritmo de cribado primario y el algoritmo de cribado de ASCUS/Co-test. Para ambos criterios de valoración clínicos  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3, el algoritmo de cribado primario obtuvo unos resultados significativamente superiores en especificidad, VPP y CPP en comparación con el algoritmo de ASCUS/Co-test. Además, el algoritmo de cribado primario requirió un 0,35 % de menos remisiones a colposcopia en comparación con el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test. Para la detección de  $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3, los valores de sensibilidad, VPN y CPN fueron similares en ambos algoritmos.

**Tabla 55** Rendimiento ajustado del algoritmo de cribado primario y del algoritmo de cribado ASCUS/Co-test en la población de cribado primario evaluable (25-65 años)

Parámetros de rendimiento	≥ CIN2 Prevalencia (IC del 95 %) = 2,34 % (2,03, 2,83)			≥ CIN3 Prevalencia (IC del 95 %) = 0,87 % (0,77, 0,98)		
	Algoritmo de cribado primario	Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test	Diferencia	Algoritmo de cribado primario	Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test	Diferencia
Sensibilidad (%)	62,41	62,53	-0,12	79,93	77,63	2,30
(IC del 95 %)	(52,39, 70,24)	(52,65, 70,78)	(-2,18, 1,55)	(74,36, 84,80)	(71,90, 82,69)	(-0,96, 5,95)
Especificidad (%)	93,57	93,21	0,36	92,90	92,52	0,37
(IC del 95 %)	(93,31, 93,85)	(92,96, 93,50)	(0,21, 0,48)	(92,62, 93,19)	(92,25, 92,80)	(0,24, 0,50)
VPP (%)	18,86	18,08	0,78	9,02	8,38	0,64
(IC del 95 %)	(17,15, 20,55)	(16,51, 19,83)	(0,14, 1,26)	(7,90, 10,20)	(7,34, 9,57)	(0,27, 1,05)
VPN (%)	99,05	99,05	0,00	99,81	99,79	0,02
(IC del 95 %)	(98,57, 99,32)	(98,57, 99,33)	(-0,05, 0,04)	(99,75, 99,86)	(99,72, 99,84)	(-0,01, 0,06)
CPP	9,70	9,21	0,49	11,25	10,38	0,87
(IC del 95 %)	(8,09, 11,11)	(7,71, 10,56)	(0,09, 0,81)	(10,35, 12,12)	(9,52, 11,20)	(0,36, 1,40)
CPN	0,40	0,40	-0,00	0,22	0,24	-0,03
(IC del 95 %)	(0,32, 0,51)	(0,31, 0,51)	(-0,02, 0,02)	(0,16, 0,28)	(0,19, 0,30)	(-0,07, 0,01)
Remisión a colposcopia (%)	7,74	8,09	-0,35	7,74	8,09	-0,35
(IC del 95 %)	(7,45, 8,02)	(7,80, 8,38)	(-0,48, -0,22)	(7,45, 8,02)	(7,80, 8,38)	(-0,48, -0,22)

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo.

La Tabla 56 presenta el rendimiento del algoritmo de cribado primario, el algoritmo de citología sola y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test distribuido por grupos de edad para la detección de ≥ CIN3.

**Tabla 56** Rendimiento ajustado del algoritmo de cribado primario, el algoritmo de citología sola y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test para la detección de ≥ CIN3, distribuido por grupo de edad

Parámetros de rendimiento	Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	Especificidad (%) (IC del 95 %)	VPP (%) (IC del 95 %)	VPN (%) (IC del 95 %)	CPP (IC del 95 %)	CPN (IC del 95 %)	Remisión a colposcopia (%) (IC del 95 %)
<b>25-29 años</b>							
<b>Prevalencia (%) (IC del 95 %) = 1,50 (1,19; 1,87)</b>							
Algoritmo de cribado primario	76,53 (65,77, 85,86)	89,60 (88,81, 90,35)	10,08 (7,55, 12,71)	99,60 (99,38, 99,78)	7,36 (6,18, 8,42)	0,26 (0,16, 0,38)	11,39 (10,64, 12,20)
Algoritmo de citología sola	65,31 (54,12, 75,77)	87,66 (86,87, 88,49)	7,46 (5,54, 9,56)	99,40 (99,15, 99,61)	5,29 (4,36, 6,22)	0,40 (0,28, 0,52)	13,14 (12,33, 13,97)
Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test	64,29 (52,94, 73,96)	91,45 (90,73, 92,15)	10,28 (7,61, 13,27)	99,41 (99,15, 99,61)	7,52 (6,04, 8,99)	0,39 (0,28, 0,52)	9,39 (8,68, 10,11)

Parámetros de rendimiento	Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	Especificidad (%) (IC del 95 %)	VPP (%) (IC del 95 %)	VPN (%) (IC del 95 %)	CPP (IC del 95 %)	CPN (IC del 95 %)	Remisión a colposcopia (%) (IC del 95 %)
<b>30-39 años</b>							
<b>Prevalencia (%) (IC del 95 %) = 1,23 (1,02; 1,44)</b>							
<b>Algoritmo de cribado primario</b>	84,14 (77,23, 90,48)	92,30 (91,78, 92,79)	11,94 (9,70, 14,29)	99,79 (99,69, 99,88)	10,92 (9,84, 12,12)	0,17 (0,10, 0,25)	8,64 (8,15, 9,17)
<b>Algoritmo de citología sola</b>	68,28 (59,41, 76,34)	90,75 (90,24, 91,27)	8,39 (6,62, 10,02)	99,57 (99,42, 99,70)	7,38 (6,31, 8,40)	0,35 (0,26, 0,45)	9,98 (9,46, 10,51)
<b>Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test</b>	86,21 (79,43, 92,39)	91,30 (90,76, 91,80)	10,96 (8,90, 13,05)	99,81 (99,71, 99,90)	9,91 (8,95, 10,85)	0,15 (0,08, 0,23)	9,65 (9,13, 10,19)
<b>40-65 años</b>							
<b>Prevalencia (%) (IC del 95 %) = 0,37 (0,27; 0,47)</b>							
<b>Algoritmo de cribado primario</b>	77,05 (64,81, 87,67)	94,62 (94,27, 94,95)	5,06 (3,66, 6,58)	99,91 (99,85, 99,95)	14,33 (11,91, 16,67)	0,24 (0,13, 0,37)	5,64 (5,32, 6,00)
<b>Algoritmo de citología sola</b>	62,30 (50,75, 76,36)	91,87 (91,46, 92,30)	2,77 (1,96, 3,79)	99,85 (99,78, 99,91)	7,67 (6,22, 9,53)	0,41 (0,26, 0,54)	8,33 (7,89, 8,75)
<b>Algoritmo de cribado ASCUS/Co-test</b>	80,33 (68,94, 90,65)	93,82 (93,47, 94,17)	4,61 (3,39, 6,02)	99,92 (99,87, 99,97)	13,00 (11,09, 15,00)	0,21 (0,10, 0,33)	6,46 (6,11, 6,83)

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo.

## Población de cribado primario (25-65 años) - estimaciones de riesgos

En la Tabla 57 se presentan los riesgos de padecer una lesión cervical de alto grado según el algoritmo de cribado primario. El algoritmo de cribado primario remite a una colposcopia inmediata a las mujeres con un resultado positivo para HPV16 y/o HPV18 (4,47 %) y positivo para otros 12 HPV de AR con diagnóstico citológico  $\geq$  ASCUS (3,27 %). El riesgo de  $\geq$  CIN2 fue del 18,63 % (IC al 95 %: 16,60; 20,70) para resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 y del 19,09 % (IC al 95 %: 16,60; 21,69) para los resultados positivos para otros 12 HPV-AR con  $\geq$  citología ASCUS (Tabla 57).

Las mujeres con un resultado positivo para otros 12 HPV de AR y citología NILM presentaban un riesgo del 7,47 % para  $\geq$  CIN2. La mayoría de las mujeres (84,92 %) eran negativas para el HPV y presentaron un riesgo del 0,39 % para  $\geq$  CIN2.

**Tabla 57** Riesgo ajustado de lesiones en las categorías de prueba del HPV y citología según el algoritmo de cribado primario (25-65 años)

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de $\geq$ CIN2 (%) (IC del 95 %)	Riesgo de $\geq$ CIN3 (%) (IC del 95 %)
Positivo para HPV	15,08	13,30 (12,26, 14,39)	5,56 (4,91, 6,18)
HPV16/18 Positivo	4,47	18,63 (16,60, 20,70)	10,85 (9,27, 12,44)
Positivo para HPV16	3,06	22,65 (19,99, 25,41)	14,00 (11,78, 16,09)
Positivo para HPV18	1,42	9,94 (7,25, 12,99)	4,06 (2,42, 6,22)
Positivo para otros 12 HPV de AR y $\geq$ ASCUS	3,27	19,09 (16,60, 21,69)	6,60 (5,11, 8,31)
Positivo para otros 12 HPV de AR y citología NILM	7,34	7,47 (6,25, 8,71)	1,88 (1,27, 2,52)
Negativo para HPV	84,92	0,39 (0,15, 0,88)	0,05 (0,02, 0,08)

En la Tabla 58 se presentan los riesgos de padecer una lesión cervical de alto grado según el algoritmo de cribado primario distribuidos por grupo de edad. Los riesgos de  $\geq$  CIN2 fueron todos superiores al 10 % en cada grupo de edad en mujeres con resultados positivos para HPV16 y/o HPV18 y en mujeres con un resultado positivo para otros 12 HPV de AR y diagnóstico citológico  $\geq$  ASCUS. El riesgo de  $\geq$  CIN3 no fue superior al 0,10 % en todos los grupos de edad para las mujeres con un resultado negativo en la prueba del HPV (valores entre el 0,03 y el 0,10 %).

**Tabla 58** Riesgo de lesiones en las categorías de prueba del HPV y citología según el algoritmo de cribado primario, distribuido por grupo de edad

Resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de $\geq$ CIN2 (%) (IC del 95 %)	Riesgo de $\geq$ CIN3 (%) (IC del 95 %)
<b>25-29 años</b>			
HPV Positive	24,01	15,18 (13,30, 17,26)	5,99 (4,71, 7,41)
HPV16/18 Positive	4,84	22,15 (17,49, 27,60)	12,97 (8,87, 17,33)
HPV16 Positive	3,61	27,12 (20,80, 34,03)	16,95 (11,60, 22,68)
HPV18 Positive	1,23	7,50 (1,39, 15,79)	1,25 (0,00, 5,59)
Positivo para otros 12 HPV de AR y $\geq$ ASCUS	6,55	22,43 (17,81, 26,97)	7,94 (5,09, 11,23)
Positivo para otros 12 HPV de AR y citología NILM	12,62	8,74 (6,65, 11,02)	2,31 (1,13, 3,55)
HPV Negative	75,99	0,40 (0,22, 0,61)	0,10 (0,02, 0,22)
<b>30-39 años</b>			
HPV Positive	16,44	15,74 (13,86, 17,65)	7,25 (6,04, 8,58)
HPV16/18 Positive	5,27	24,08 (20,45, 28,09)	14,93 (11,92, 18,15)
HPV16 Positive	3,57	29,62 (25,00, 35,02)	19,19 (15,10, 23,65)
HPV18 Positive	1,70	12,44 (7,23, 17,47)	5,97 (2,78, 9,61)
Positivo para otros 12 HPV de AR y $\geq$ ASCUS	3,37	20,30 (15,97, 24,68)	7,27 (4,45, 10,26)
Positivo para otros 12 HPV de AR y citología NILM	7,80	8,24 (6,29, 10,25)	2,06 (1,10, 3,14)
HPV Negative	83,56	0,82 (0,13, 2,26)	0,04 (0,00, 0,08)
<b>40-65 años</b>			
HPV Positive	10,56	8,86 (7,46, 10,34)	3,28 (2,42, 4,17)
HPV16/18 Positive	3,76	11,33 (8,67, 13,84)	5,66 (3,90, 7,75)
HPV16 Positive	2,47	12,81 (9,48, 16,23)	6,90 (4,40, 9,77)
HPV18 Positive	1,29	8,49 (4,52, 12,53)	3,30 (0,91, 5,97)
Positivo para otros 12 HPV de AR y $\geq$ ASCUS	1,88	12,90 (9,10, 17,47)	3,87 (1,84, 6,46)
Positivo para otros 12 HPV de AR y citología NILM	4,92	5,31 (3,74, 7,21)	1,23 (0,50, 2,12)
HPV Negative	89,44	0,10 (0,05, 0,17)	0,03 (0,01, 0,07)

## Población de cribado primario (25-65 años) - riesgos de lesiones en mujeres con resultado citológico NILM y resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV

En la Tabla 59 se presentan los riesgos absolutos (RA) de lesiones ( $\geq$  CIN2 y  $\geq$  CIN3) para las mujeres con un resultado citológico NILM, resultado negativo para el HPV y resultado citológico NILM con resultados negativos para el HPV. El riesgo de  $\geq$  CIN3 en mujeres con un resultado citológico NILM fue del 0,33 % en comparación con el 0,05 % entre las mujeres con resultados negativos en la prueba cobas® 6800/8800 HPV. Esto indica que las mujeres con una citología NILM presentan un riesgo 6,6 (0,33/0,05) veces superior de  $\geq$  CIN3 en comparación con las mujeres con resultados negativos para el HPV. La adición de un resultado citológico NILM a un resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV disminuyó ligeramente el riesgo de  $\geq$  CIN3.

**Tabla 59** Riesgo ajustado de lesiones en mujeres con resultado citológico NILM y resultado negativo de la prueba cobas® 6800/8800 HPV

Citología y resultado de la prueba cobas® 6800/8800 HPV	Proporción de mujeres con resultados (%)	Riesgo de $\geq$ CIN2 (%) (IC del 95 %)	Riesgo de $\geq$ CIN3 (%) (IC del 95 %)
NILM	90,21 % (31.399/34.807)	1,13 (0,84, 1,61)	0,33 (0,26, 0,40)
Negativo para HPV	84,92 % (29.557/34.807)	0,39 (0,15, 0,88)	0,05 (0,02, 0,08)
NILM y HR HPV Negativo	79,76 % (27.763/34.807)	0,25 (0,01, 0,76)	0,00 (0,00, 0,01)

## Población de cribado primario (25-65 años) - beneficios y riesgos por cada 10.000 mujeres

En la Tabla 60 se presentan los beneficios y riesgos por cada 10.000 mujeres del uso de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test. Por cada 10.000 mujeres, el algoritmo de cribado primario identificó correctamente el mayor número de casos de positivos verdaderos de  $\geq$  CIN3 (70) en comparación con el algoritmo de citología sola (58) y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (68). El algoritmo de cribado primario se asoció a un menor número de colposcopias en comparación con el algoritmo de citología sola y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test (775 frente a 980 y 810, respectivamente). El algoritmo de cribado primario omitió menos casos de lesiones de alto grado  $\geq$  CIN3 (17 frente a 29 y 19) e identificó menos falsos positivos CIN2 ( $<$  CIN2) en comparación con los algoritmos de citología sola y de cribado ASCUS/Co-test (628 frente a 848 y 663, respectivamente).

**Tabla 60** Beneficios y riesgos del uso de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test en la población de cribado primario (25-65 años) por 10.000 mujeres

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos	Número de pruebas y procedimientos	Número de pruebas y procedimientos	Beneficio Verdadero Positivos $\geq$ CIN3	Beneficio Verdadero Positivos CIN2	Riesgo Falso Negativos $\geq$ CIN3	Riesgo Falso Negativos CIN2	Falso Positivos $<$ CIN2
	Citología cervical	cobas® 6800/8800 HPV	Colposcopia					
Cribado primario	1.061	10.000	775	70	77	17	70	628
Citología sola	10.000	0	980	58	74	29	73	848
Cribado ASCUS/Co-test	10.000	8.043	810	68	79	19	68	663

## Población de cribado primario (25-65 años) - beneficios y riesgos por cada 100 procedimientos de colposcopia

En la Tabla 61 se presentan los beneficios y riesgos por cada 100 procedimientos de colposcopia del uso de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test. En el caso del algoritmo de cribado primario, fue necesario realizar 1.427 (137+1.290) pruebas de cribado para seleccionar 100 mujeres para colposcopia, mientras que el algoritmo de citología sola requirió de 1.020 pruebas y el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test, de 2.228 (1.235+993). El número de positivos verdaderos ( $\geq$  CIN2) obtenidos mediante el algoritmo de cribado primario fue de 19 por cada 100 colposcopias, en comparación con los 14 de la citología sola y los 18 del algoritmo de cribado ASCUS/Co-test. La probabilidad de  $\geq$  CIN3 entre las mujeres no remitidas a colposcopia fue del 0,17 % (2/1.190) mediante el algoritmo de cribado primario, del 0,30 % (3/920) mediante la citología sola y del 0,18 % (2/1.135) mediante el algoritmo de cribado ASCUS/Co-test.

**Tabla 61** Beneficios y riesgos del uso de los algoritmos de cribado primario, citología sola y cribado ASCUS/Co-test en la población de cribado primario (25-65 años) por 100 procedimientos de colposcopia

Algoritmo	Número de pruebas y procedimientos Citología cervical	Número de pruebas y procedimientos cobas® 6800/8800 HPV	Número de pruebas y procedimientos Colposcopia	Beneficio Verdadero Positivos $\geq$ CIN3	Beneficio Verdadero Positivos CIN2	Riesgo Falso Negativos $\geq$ CIN3	Riesgo Falso Negativos CIN2	Falso Positivos < CIN2
Cribado primario	137	1.290	100	9	10	2	9	81
Citología sola	1.020	0	100	6	8	3	7	86
Cribado ASCUS/Co-test	1.235	993	100	8	10	2	8	82

## Rendimiento por estado de vacunación

El rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV también se evaluó por estado de vacunación comunicado en el grupo de edad de 25-29 años. Entre las participantes de 25-29 años, el 39 % comunicó haber recibido la vacuna del HPV. El rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en mujeres no vacunadas y vacunadas con resultado citológico ASCUS (25-29 años) se presenta en la Tabla 62. En la Tabla 63 se presentan los resultados en un subconjunto de la población de cribado primario (25-29 años) distribuidos por estado comunicado de vacunación.

**Tabla 62** Rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV para la detección de lesiones, distribuido por estado de vacunación contra el HPV en la población con ASCUS (25-29 años)

Estadística	Global	Vacunadas	No vacunadas
<b>≥ CIN2</b>			
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	89,13 (41/46) (76,96, 95,27)	78,57 (11/14) (52,41, 92,43)	93,75 (30/32) (79,85, 98,27)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	51,35 (171/333) (46,00, 56,67)	52,76 (67/127) (44,12, 61,23)	50,49 (104/206) (43,71, 57,24)
VPP (%) (IC del 95 %)	20,20 (41/203) (15,25, 26,25)	15,49 (11/71) (8,88, 25,65)	22,73 (30/132) (16,41, 30,59)
VPN (%) (IC del 95 %)	97,16 (171/176) (93,52, 98,78)	95,71 (67/70) (88,14, 98,53)	98,11 (104/106) (93,38, 99,48)
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	12,14 (46/379) (9,22, 15,81)	9,93 (14/141) (6,01, 15,98)	13,45 (32/238) (9,69, 18,36)
<b>≥ CIN3</b>			
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	93,33 (14/15) (70,18, 98,81)	83,33 (5/6) (43,65, 96,99)	100,00 (9/9) (70,09, 100,00)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	48,08 (175/364) (42,99, 53,20)	51,11 (69/135) (42,77, 59,40)	46,29 (106/229) (39,94, 52,75)
VPP (%) (IC del 95 %)	6,90 (14/203) (4,15, 11,24)	7,04 (5/71) (3,05, 15,45)	6,82 (9/132) (3,63, 12,45)
VPN (%) (IC del 95 %)	99,43 (175/176) (96,85, 99,90)	98,57 (69/70) (92,34, 99,75)	100,00 (106/106) (96,50, 100,00)
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	3,96 (15/379) (2,41, 6,43)	4,26 (6/141) (1,96, 8,97)	3,78 (9/238) (2,00, 7,03)

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

**Tabla 63** Rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV para la detección de lesiones, distribuido por estado de vacunación contra el HPV en la población de cribado primario (25-29 años)

Estadística	Sin ajustar Vacunadas	Sin ajustar No vacunadas	Ajustado Vacunadas	Ajustado No vacunadas
<b>≥ CIN2</b>				
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	55,17 (32/58) (42,45, 67,25)	69,12 (94/136) (60,92, 76,27)	54,67 (42,22, 68,01)	68,51 (60,98, 76,60)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	75,56 (405/536) (71,75, 79,01)	64,21 (531/827) (60,88, 67,40)	93,04 (91,99, 94,06)	89,29 (88,24, 90,39)
VPP (%) (IC del 95 %)	19,63 (32/163) (15,64, 24,35)	24,10 (94/390) (21,55, 26,85)	19,07 (13,67, 25,44)	23,48 (19,60, 27,86)
VPN (%) (IC del 95 %)	93,97 (405/431) (92,10, 95,41)	92,67 (531/573) (90,73, 94,23)	98,56 (97,98, 99,07)	98,34 (97,85, 98,82)
CPP (IC del 95 %)	2,26 (32/58) / (131/536) (1,71, 2,97)	1,93 (94/136) / (296/827) (1,67, 2,23)	7,85 (5,87, 10,51)	6,40 (5,51, 7,47)
CPN (IC del 95 %)	0,59 (26/58) / (405/536) (0,44, 0,79)	0,48 (42/136) / (531/827) (0,37, 0,62)	0,49 (0,34, 0,62)	0,35 (0,26, 0,44)
Remisión a colposcopia (%) (IC del 95 %)	27,44 (163/594) (24,01, 31,17)	40,50 (390/963) (37,44, 43,63)	8,35 (7,34, 9,42)	13,35 (12,29, 14,48)
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	9,76 (58/594) (7,63, 12,42)	14,12 (136/963) (12,07, 16,46)	2,91 (2,25, 3,65)	4,58 (3,88, 5,36)
<b>≥ CIN3</b>				
Sensibilidad (%) (IC del 95 %)	65,38 (17/26) (46,22, 80,59)	81,63 (40/49) (68,64, 90,02)	66,67 (45,83, 83,87)	80,00 (69,78, 92,91)
Especificidad (%) (IC del 95 %)	74,30 (422/568) (70,55, 77,72)	61,71 (564/914) (58,51, 64,80)	92,41 (91,32, 93,42)	87,76 (86,68, 88,90)
VPP (%) (IC del 95 %)	10,43 (17/163) (7,85, 13,73)	10,26 (40/390) (8,90, 11,79)	10,23 (5,94, 15,23)	9,85 (7,24, 13,19)
VPN (%) (IC del 95 %)	97,91 (422/431) (96,50, 98,76)	98,43 (564/573) (97,20, 99,13)	99,53 (99,15, 99,79)	99,62 (99,39, 99,88)
CPP (IC del 95 %)	2,54 (17/26) / (146/568) (1,86, 3,48)	2,13 (40/49) / (350/914) (1,82, 2,49)	8,78 (5,85, 11,63)	6,54 (5,62, 7,77)
CPN (IC del 95 %)	0,47 (9/26) / (422/568) (0,27, 0,79)	0,30 (9/49) / (564/914) (0,16, 0,54)	0,36 (0,17, 0,59)	0,23 (0,08, 0,34)
Remisión a colposcopia (%) (IC del 95 %)	27,44 (163/594) (24,01, 31,17)	40,50 (390/963) (37,44, 43,63)	8,35 (7,34, 9,42)	13,35 (12,29, 14,48)
Prevalencia (%) (IC del 95 %)	4,38 (26/594) (3,00, 6,34)	5,09 (49/963) (3,87, 6,66)	1,28 (0,85, 1,83)	1,64 (1,21, 2,10)

## Comparación de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV para muestras clínicas prealícuota frente a postalícuota

En el estudio IMPACT, se diseñó un subestudio para comparar el rendimiento de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en muestras cervicales analizadas anteriormente al procesamiento para citología (prealícuota) y después del procesamiento para citología (postalícuota) en el procesador ThinPrep® 2000 (Hologic Inc.). La prueba cobas® 6800/8800 HPV se realizó en 3.753 pares de muestras prealícuota y postalícuota.

La concordancia entre los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV de las muestras prealícuota y de las muestras postalícuota para cualquier genotipo del HPV y para genotípicos específicos se presentan en la Tabla 64, la Tabla 65 y la Tabla 66 para las tres poblaciones del estudio (ASCUS de 25-65 años, NILM de 30-65 años y población de cribado primario de 25-65 años).

**Tabla 64** Concordancia de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en muestras prealícuota frente a postalícuota en la población con ASCUS (25-65 años), distribuida por diagnóstico CPR

<b>Muestras citológicas prealícuota</b>					
<b>≥ CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	3	0	0	0	3
HPV18 Positive	0	0	0	0	0
12 Other HR HPV Positive	0	0	2	0	2
HPV Negative	0	0	0	2	2
Total	3	0	2	2	7
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	100,0 % (3/3) (43,85 %, 100,0 %)	NC	100,0 % (2/2) (34,24 %, 100,0 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 100,0 % (5/5) (56,55 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (5/5) (56,55 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (5/5) (56,55 %, 100,0 %)	PCN = 100,0 % (2/2) (34,24 %, 100,0 %)	-
<b>&lt; CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	6	0	1	1	8
HPV18 Positive	0	3	0	0	3
12 Other HR HPV Positive	0	0	32	0	32
HPV Negative	0	0	4	121	125
Total	6	3	37	122	168
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	100,0 % (6/6) (60,97 %, 100,0 %)	100,0 % (3/3) (43,85 %, 100,0 %)	86,49 % (32/37) (72,02 %, 94,09 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 91,30 % (42/46) (79,68 %, 96,57 %)	PCP = 91,30 % (42/46) (79,68 %, 96,57 %)	PCP = 91,30 % (42/46) (79,68 %, 96,57 %)	PCN = 99,18 % (121/122) (95,50 %, 99,86 %)	-

NC = no calculable

**Tabla 65** Concordancia de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en muestras prealícuota frente a postalícuota en la población con NILM (30-65 años), distribuida por diagnóstico CPR

<b>Muestras citológicas prealícuota</b>					
<b>≥ CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	6	0	0	0	6
HPV18 Positive	0	0	0	0	0
12 Other HR HPV Positive	0	0	8	0	8
HPV Negative	0	0	0	1	1
Total	6	0	8	1	15
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	100,00 % (6/6) (60,97 %, 100,0 %)	NC	100,0 % (8/8) (67,56 %, 100,0 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 100,0 % (14/14) (78,47 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (14/14) (78,47 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (14/14) (78,47 %, 100,0 %)	PCN = 100,0 % (1/1) (20,65 %, 100,0 %)	-
<b>&lt; CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	41	0	0	2	43
HPV18 Positive	0	17	1	0	18
12 Other HR HPV Positive	1	0	107	5	113
HPV Negative	8	2	19	58	87
Total	50	19	127	65	261
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	82,00 % (41/50) (69,20 %, 90,23 %)	89,47 % (17/19) (68,61 %, 97,06 %)	84,25 % (107/127) (76,92 %, 89,57 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 85,20 % (167/196) (79,56 %, 89,50 %)	PCP = 85,20 % (167/196) (79,56 %, 89,50 %)	PCP = 85,20 % (167/196) (79,56 %, 89,50 %)	PCN = 89,23 % (58/65) (79,40 %, 94,68 %)	-

NC = no calculable

**Tabla 66** Concordancia de los resultados de la prueba cobas® 6800/8800 HPV en muestras prealícuota frente a postalícuota en la población de cribado primario (25-65 años), distribuida por diagnóstico CPR

<b>Muestras citológicas prealícuota</b>					
<b>≥ CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	18	0	0	0	18
HPV18 Positive	0	5	0	0	5
12 Other HR HPV Positive	0	0	30	1	31
HPV Negative	0	0	0	5	5
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>59</b>
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	100,0 % (18/18) (82,41 %, 100,0 %)	100,0 % (5/5) (56,55 %, 100,0 %)	100,0 % (30/30) (88,65 %, 100,0 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 100,0 % (53/53) (93,24 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (53/53) (93,24 %, 100,0 %)	PCP = 100,0 % (53/53) (93,24 %, 100,0 %)	PCN = 83,33 % (5/6) (43,65 %, 96,99 %)	-
<b>&lt; CIN2</b>					
<b>Muestras citológicas postalícuota</b>	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	67	0	2	4	73
HPV18 Positive	0	28	1	0	29
12 Others Positive	1	0	218	7	226
HPV Negative	8	2	26	237	273
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>30</b>	<b>247</b>	<b>248</b>	<b>601</b>
PCP específico de genotipo (IC del 95 %)	88,16 % (67/76) (79,00 %, 93,64 %)	93,33 % (28/30) (78,68 %, 98,15 %)	88,26 % (218/247) (83,65 %, 91,70 %)	-	-
Concordancia de porcentaje para 14 HPV de AR (IC del 95 %)	PCP = 89,80 % (317/353) (86,20 %, 92,54 %)	PCP = 89,80 % (317/353) (86,20 %, 92,54 %)	PCP = 89,80 % (317/353) (86,20 %, 92,54 %)	PCN = 95,56 % (237/248) (92,23 %, 97,51 %)	-

## Concordancia de los resultados de cobas® HPV entre el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems

Se realizó un estudio para comparar la concordancia entre el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems para la prueba cualitativa de ácidos nucleicos cobas® HPV (cobas® HPV).

Se analizaron un total de 2.571 pares de muestras clínicas tanto en el cobas® 5800 System como en los cobas® 6800/8800 Systems. Se analizaron todos los 2.571 pares de muestras en tres cobas® 6800/8800 Systems en un centro y en tres cobas® 5800 Systems en tres centros.

En la población del análisis se incluyeron 2.501 muestras con resultados válidos para la prueba en ambos sistemas (cobas® 5800 y cobas® 6800/8800).

El porcentaje de concordancia de positivos y negativos entre los resultados de cobas® HPV en el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems se calculó por separado para cada canal (genotipos HPV16, HPV18 y Otros 12 HPV-AR), como se muestra en la Tabla 67.

**Tabla 67:** Porcentaje de concordancia de resultados para cobas® HPV en el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems

Resultados de cobas® HPV: cobas® 5800 System	Resultados de cobas® HPV: cobas® 6800/8800 Systems				
	HPV16 Positive	HPV18 Positive	12 Other HR HPV Positive	HPV Negative	Total
HPV16 Positive	322	2	11	8	343
HPV18 Positive	0	153	4	4	161
12 Other HR HPV Positive	6	8	1136	32	1182
HPV Negative	8	2	33	772	815
Total	336	165	1184	816	2501
Concordancia de genotipos específicos (%) [IC del 95 %]	PCP = 322/336 (95,83 %) [93,1 %; 97,5 %] PCN = 2.144/2.165 (99,03 %) [98,52 %; 99,36 %]	PCP = 153/165 (92,73 %) [87,7 %; 95,8 %] PCN = 2.328/2.336 (99,66 %) [99,33 %; 99,83 %]	PCP = 1.136/1.184 (95,95 %) [94,7 %; 96,9 %] PCN = 1.271/1.317 (96,51 %) [95,4 %; 97,4 %]	-	-
Concordancia para 14 HPV-AR (%) [IC del 95 %]	PCP = 1.643/1.685 (97,45 %) [96,58 %; 98,10 %]	PCP = 1.643/1.685 (97,45 %) [96,58 %; 98,10 %]	PCP = 1.643/1.685 (97,45 %) [96,58 %; 98,10 %]	PCN = 772/816 (94,61 %) [92,8 %; 96 %]	-

## Análisis de regresión de Deming

Se realizaron análisis de regresión Deming utilizando los valores (Ct) de umbral de ciclo generados para cada genotipo en el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems para determinar la posible existencia de un sesgo sistemático en la generación de la señal entre los dos sistemas. La pendiente y el punto de intersección de las líneas de regresión para cada genotipo se ilustran en la Tabla 68. La relación de los valores de Ct de cada genotipo con la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems resultó lineal.

**Tabla 68:** Estadísticas de la línea de regresión Deming para cobas® HPV en el cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems

Genotipo de HPV	Número de pares de muestras	Parámetro	Estimación de parámetro	Error estándar	IC del 95 %
HPV16	324	Punto de intersección	-0,16	0,30	(-0,75, 0,43)
		Pendiente	1,01	0,01	(0,98, 1,03)
HPV18	171	Punto de intersección	0,11	0,52	(-0,91, 1,12)
		Pendiente	0,99	0,02	(0,96, 1,03)
Otros 12 HPV-AR	1.520	Punto de intersección	0,03	0,21	(-0,38, 0,44)
		Pendiente	1,0	0,01	(0,98, 1,01)

En la Tabla 69 se describen las estimaciones del sesgo sistemático entre el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems utilizando la pendiente y el punto de intersección de las líneas de regresión. Los datos indican que no existe un sesgo sistemático significativo en los cobas® Systems.

**Tabla 69:** estimaciones del sesgo sistemático en el punto de corte del ensayo

Canal HPV	Número de pares de muestras	Estimación de sesgo en (Ct)	IC del 95 % del sesgo
HPV16	324	0,07	(-0,22, 0,36)
HPV18	171	-0,08	(-0,52, 0,35)
12 Other HR HPV	1.520	-0,08	(-0,25, 0,09)

## Reproducibilidad entre centros

### cobas® 6800/8800 Systems

Para evaluar la reproducibilidad entre centros se realizaron pruebas en tres centros de análisis utilizando un lote de reactivo y cuatro cobas® Systems (tres cobas® 6800 Systems en los tres centros de análisis y un cobas® 8800 en uno de esos centros). Cada miembro del panel se analizó durante cinco días, con tres réplicas por proceso, en los cuatro sistemas. Dos usuarios realizaron un proceso diariamente durante 5 días en cada sistema. Se analizó un panel de 13 miembros compuesto de pools realizados a partir de muestras clínicas recogidas en solución PreservCyt® y de muestras derivadas de líneas celulares SiHa y HeLa para determinar su reproducibilidad.

La Tabla 70 resume los resultados obtenidos para los miembros negativos del panel por centro/instrumento, usuario/proceso y día en los tres cobas® 6800 Systems y en un cobas® 8800 System. Todos los miembros negativos del panel se identificaron correctamente como negativos en cada centro/instrumento, usuario/proceso y día de análisis.

Los porcentajes de resultados positivos para los miembros positivos del panel se muestran en la Tabla 71. En el análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas realizadas en los miembros positivos del panel se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 1,1 % y el 5,6 % para todos los miembros del panel. El CV (%) osciló entre el 1,1 % y el 2,7 % para los miembros del panel de las líneas celulares y entre el 2,1 % y el 5,6 % para los miembros del panel de muestras clínicas en pools. El mayor componente de variación observado (1,71 para pools de positivos bajos para HPV45 a  $1 \times \text{LoD}$ ) entre todos los miembros positivos del panel pertenecía a la categoría de intraserie (Tabla 72).

**Tabla 70** Concordancia y variabilidad para los miembros negativos del panel por centro/instrumento, usuario/proceso y día en los cobas® 6800/8800 Systems

			Número de negativos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID*	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido
Línea celular de referencia negativa	N/D	N/D	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
Línea celular de referencia negativa			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
Línea celular de referencia negativa			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
Línea celular de referencia negativa			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
Línea celular de referencia negativa						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
Línea celular de referencia negativa						6	100,0	30/30			

			Número de negativos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID*	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido
Muestras clínicas con pools negativas	N/D	N/D	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
Muestras clínicas con pools negativas			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
Muestras clínicas con pools negativas			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
Muestras clínicas con pools negativas			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
Muestras clínicas con pools negativas						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
Muestras clínicas con pools negativas						6	100,0	30/30		-	-

\* Nota: los usuarios 1 y 2 se encontraban en el centro de análisis 1; los usuarios 3 y 4 se encontraban en el centro de análisis 2; los usuarios 5 y 6 se encontraban en el centro de análisis 3.

**Tabla 71** Concordancia y variabilidad para los miembros positivos del panel por centro/instrumento, usuario/proceso y día en los cobas® 6800/8800 Systems

			Número de resultados positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID <sup>1</sup>	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos débiles para HPV16/18 (0,3 × LoD)</b>											
Positivos débiles para HPV16 (0,3 × LoD)	0,76	2,1	11	66,7	20/30	1	60,0	9/15	1	58,3	14/24
			21	76,7	23/30	2	73,3	11/15	2	54,2	13/24
			31	46,7	14/30	3	93,3	14/15	3	62,5	15/24
			32	60,0	18/30	4	60,0	9/15	4	83,3	20/24
						5	53,3	16/30	5	54,2	13/24
						6	53,3	16/30			
Positivos débiles para HPV18 (0,3 × LoD)	0,96	2,7	11	53,3	16/30	1	40,0	6/15	1	70,8	17/24
			21	60,0	18/30	2	66,7	10/15	2	66,7	16/24
			31	60,0	18/30	3	60,0	9/15	3	45,8	11/24
			32	70,0	21/30	4	60,0	9/15	4	70,8	17/24
						5	73,3	22/30	5	50,0	12/24
						6	56,7	17/30		-	-
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos bajos para HPV16/18 (1 × LoD)</b>											
Positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	0,47	1,3	11	96,7	29/30	1	100,0	15/15	1	95,8	23/24
			21	96,7	29/30	2	93,3	14/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	93,3	14/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	95,8	23/24
						6	100,0	30/30			
Positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	0,63	1,9	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	96,7	29/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	95,8	23/24
						5	96,7	29/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos para HPV16/18 (3 × LoD)<sup>2</sup></b>											
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,37	1,1	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	29/29	4	100,0	15/15	4	100,0	23/23
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	29/29			
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,40	1,2	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	29/29	4	100,0	15/15	4	100,0	23/23
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	29/29			

			Número de resultados positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID <sup>1</sup>	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>											
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	1,07	3,2	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,89	2,7	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	0,74	2,1	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	96,7	29/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	93,3	14/15	4	95,8	23/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,92	2,7	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	1,80	5,6	11	96,7	29/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	93,3	14/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	95,8	23/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	1,54	5,2	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	1,04	3,1	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			

			Número de resultados positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID <sup>1</sup>	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	1,45	4,6	11	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	24/24
			21	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	24/24
			31	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	24/24
			32	100,0	30/30	4	100,0	15/15	4	100,0	24/24
						5	100,0	30/30	5	100,0	24/24
						6	100,0	30/30			

Nota: <sup>1</sup> Los usuarios 1 y 2 se encontraban en el centro de análisis 1; los usuarios 3 y 4 se encontraban en el centro de análisis 2; los usuarios 5 y 6 se encontraban en el centro de análisis 3.

<sup>2</sup> Hubo una réplica fallida debido a un error de procesamiento y se excluyó del análisis.

**Tabla 72** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral, estimaciones de los miembros positivos del panel

Miembro del panel	N	Ct medio	Desviación estándar, coeficiente de variación (%)				
			Entre centros/instrumentos	Entre usuarios/procesos	Entre días	Intraserie	CV total
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos</b>							
<b>Positivos débiles para HPV16/18 (0,3 × LoD)</b>							
Positivos débiles para HPV16 (0,3 × LoD)	77	36,6	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,76 (2,08 %)	2,1
Positivos débiles para HPV18 (0,3 × LoD)	74	35,3	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,12 (0,34 %)	0,95 (2,69 %)	2,7
<b>Positivos bajos para HPV16/18 (1 × LoD)</b>							
Positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	118	35,6	0,10 (0,27 %)	0,00 (0,00 %)	0,15 (0,43 %)	0,43 (1,22 %)	1,3
Positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	119	34,1	0,00 (0,00 %)	0,09 (0,28 %)	0,00 (0,00 %)	0,63 (1,83 %)	1,9
<b>Positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>							
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	119	34,7	0,05 (0,16 %)	0,00 (0,00 %)	0,11 (0,31 %)	0,35 (1,01 %)	1,1
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	119	32,9	0,05 (0,16 %)	0,08 (0,25 %)	0,00 (0,00 %)	0,39 (1,19 %)	1,2
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>							
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	120	33,6	0,25 (0,73 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,05 (3,11 %)	3,2
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	120	33,1	0,30 (0,90 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,84 (2,53 %)	2,7
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	119	35,1	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,11 (0,31 %)	0,74 (2,09 %)	2,1
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	120	34,0	0,56 (1,64 %)	0,00 (0,00 %)	0,21 (0,62 %)	0,70 (2,06 %)	2,7
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	120	31,9	0,56 (1,74 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,71 (5,37 %)	5,6
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	120	29,7	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,60 (2,04 %)	1,42 (4,79 %)	5,2
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	120	33,4	0,20 (0,61 %)	0,00 (0,00 %)	0,33 (0,98 %)	0,97 (2,90 %)	3,1
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	120	31,5	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,62 (1,95 %)	1,31 (4,15 %)	4,6

Notas: Ct = ciclo umbral; CV = coeficiente de variación

## cobas® 5800 System

Para evaluar la reproducibilidad entre centros con el cobas® 5800 System se analizaron pruebas con tres cobas® 5800 Systems y en tres centros. El panel estaba compuesto por líneas celulares del HPV (SiHa y HeLa) diluidas en un pool de muestras cervicales negativas para HPV recogidas en solución PreservCyt® y una muestra negativa para HPV con “concentración cero” formada por células HCT-15 en solución PreservCyt. Se analizó cada miembro del panel durante cinco días, llevando a cabo dos series por día y con tres réplicas por serie.

La Tabla 73 resume los resultados obtenidos para los miembros negativos del panel por centro/instrumento, proceso y día en los tres cobas® 5800 Systems. Todos los miembros negativos del panel se identificaron correctamente como negativos en cada centro/instrumento, proceso y día de análisis.

Los porcentajes de resultados positivos para los miembros positivos del panel se muestran en la Tabla 74. En el análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas realizadas en los miembros positivos del panel se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 1,9 % y el 2,6 % para todos los miembros del panel. El mayor componente de variación observado (0,79 para positivos bajos para HPV16 a  $1,5 \times \text{LoD}$ ) entre todos los miembros positivos del panel pertenecía a la categoría de intraserie (Tabla 75).

**Tabla 73** Concordancia y variabilidad para los miembros negativos del panel por centro/instrumento, serie y día en el cobas® 5800 System

			Número de negativos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido
Línea celular de referencia negativa	N/D	N/D	1	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	18/18
						4	100,0	15/15	4	100,0	18/18
						5	100,0	15/15	5	100,0	18/18
						6	100,0	15/15			

**Tabla 74** Concordancia y variabilidad para los miembros positivos del panel por centro/instrumento, serie y día en el cobas® 5800 System

			Número de resultados positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre centros/instrumentos			Entre procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos bajos para HPV16/18 (1,5 × LoD)</b>											
Positivos bajos para HPV16 (1,5 × LoD)	0,9	2,6	1	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	18/18
			3	96,7	29/30	3	100,0	15/15	3	100,0	18/18
						4	100,0	15/15	4	100,0	18/18
						5	93,3	14/15	5	94,4	17/18
						6	100,0	15/15			
Positivos bajos para HPV18 (1,5 × LoD)	0,7	2,1	1	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	2	100,0	15/15	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30	3	100,0	15/15	3	100,0	18/18
						4	100,0	15/15	4	100,0	18/18
						5	100,0	15/15	5	100,0	18/18
						6	100,0	15/15			
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>											
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,7	2,1	1	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	18/18
			2	100,0	29/29	2	100,0	15/15	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30	3	100,0	14/14	3	100,0	18/18
						4	100,0	15/15	4	100,0	18/18
						5	100,0	15/15	5	100,0	17/17
						6	100,0	15/15			
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,6	1,9	1	100,0	30/30	1	100,0	15/15	1	100,0	18/18
			2	100,0	29/29	2	100,0	15/15	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30	3	100,0	14/14	3	100,0	18/18
						4	100,0	15/15	4	100,0	18/18
						5	100,0	15/15	5	100,0	17/17
						6	100,0	15/15			

**Tabla 75** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral, estimaciones de los miembros positivos del panel

Miembro del panel	N	Ct medio	Desviación estándar, coeficiente de variación (%)				
			Entre centros/ instrumentos	Entre días	Entre procesos	Intraserie	CV total
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos</b>							
<b>Positivos bajos para HPV16/18 (1,5 × LoD)</b>							
Positivos bajos para HPV16 (1,5 × LoD)	89	34,0	0,14 (0,42 %)	0,19 (0,57 %)	0,28 (0,84 %)	0,79 (2,33 %)	2,6
Positivos bajos para HPV18 (1,5 × LoD)	90	32,7	0,11 (0,33 %)	0,16 (0,48 %)	0,18 (0,56 %)	0,62 (1,89 %)	2,1
<b>Positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>							
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	89	33,6	0,11 (0,33 %)	0,16 (0,47 %)	0,17 (0,51 %)	0,66 (1,96 %)	2,1
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	89	32,2	0,09 (0,29 %)	0,16 (0,50 %)	0,09 (0,27 %)	0,58 (1,79 %)	1,9

Se realizó un estudio independiente para valorar la precisión de la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System con un miembro del panel detectado en el canal Otros 12 HPV-AR. La precisión de la prueba cobas® HPV en el cobas® 5800 System fue aceptable con relación a los cobas® 6800/8800 Systems.

## Variabilidad entre lotes

La variabilidad entre lotes se evaluó en un centro de análisis con tres lotes de reactivo para cada sistema por separado (cobas® 6800 and cobas® 8800). Este estudio utilizó el mismo panel descrito en el estudio de reproducibilidad entre centros. Cada miembro del panel se analizó durante 15 días (5 días por lote) con tres réplicas por proceso en los dos cobas® Systems. Dos usuarios realizaron un proceso diariamente durante 5 días con cada lote de reactivo.

La Tabla 76 y la Tabla 77 muestran los resultados obtenidos para los miembros negativos del panel por lote de reactivo, usuario/proceso y día en el cobas® 6800 System y en el cobas® 8800 System, respectivamente. En ambos sistemas, todos los miembros negativos del panel se identificaron correctamente como negativos en cada lote de reactivo, usuario/proceso y día de análisis.

**Tabla 76** Concordancia y variabilidad para los miembros negativos del panel por lote, usuario/proceso y día en el cobas® 6800 System

			Número de negativos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido
Línea celular de referencia negativa	N/D	N/D	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Muestras clínicas con pooles negativas	N/D	N/D	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

**Tabla 77** Concordancia y variabilidad para los miembros negativos del panel por lote, usuario/proceso y día en el cobas® 8800 System

			Número de negativos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido	ID	Concordancia de negatividad (%)	Negativo/Válido
Línea celular de referencia negativa	N/D	N/D	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Muestras clínicas con pooles negativas	N/D	N/D	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

La Tabla 78 presenta el porcentaje de resultados positivos para los miembros positivos del panel por lote de reactivo, usuario/proceso y día en el cobas® 6800 System. En el análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizadas en los miembros positivos del panel se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 0,9 % y el 5,0 % para todos los miembros del panel. El CV (%) osciló entre el 0,9 % y el 2,2 % para los miembros del panel de las líneas celulares y entre el 1,7 % y el 5,0 % para los miembros del panel de muestras clínicas en pooles (Tabla 78). El mayor componente de variación observado (1,55 para pooles de positivos bajos para HPV45 a  $1 \times \text{LoD}$ ) entre todos los miembros positivos del panel en el cobas® 6800 System pertenecía a la categoría de intraserie (Tabla 79).

La Tabla 80 presenta el porcentaje de resultados positivos para los miembros positivos del panel por lote de reactivo, usuario/proceso y día en el cobas® 8800 System. En el análisis de variación de los valores de Ct de las pruebas válidas realizadas en los miembros positivos del panel se obtuvieron rangos de CV (%) globales comprendidos entre el 1,1 % y el 7,4 % para todos los miembros del panel. El CV (%) osciló entre el 1,1 % y el 3,0 % para los miembros del panel de las líneas celulares y entre el 2,0 % y el 7,4 % para los miembros del panel de muestras clínicas en pooles (Tabla 81). El mayor componente de variación observado (2,16 para pooles de positivos bajos para HPV45 a  $1 \times \text{LoD}$ ) entre todos los miembros positivos del panel en el cobas® 8800 System pertenecía a la categoría de intraserie (Tabla 81).

**Tabla 78** Concordancia y variabilidad para los miembros positivos del panel por lote, usuario y día en el cobas® 6800 System

			Número de positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID*	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos débiles para HPV16/18 (<math>0,3 \times \text{LoD}</math>)</b>											
Positivos débiles para HPV16 ( $0,3 \times \text{LoD}$ )	0,75	2,0	1	46,7	14/30	5	57,8	26/45	1	61,1	11/18
			2	46,7	14/30	6	53,3	24/45	2	44,4	8/18
			3	73,3	22/30				3	38,9	7/18
									4	77,8	14/18
									5	55,6	10/18
Positivos débiles para HPV18 ( $0,3 \times \text{LoD}$ )	0,77	2,2	1	60,0	18/30	5	62,2	28/45	1	66,7	12/18
			2	60,0	18/30	6	66,7	30/45	2	66,7	12/18
			3	73,3	22/30				3	66,7	12/18
									4	66,7	12/18
									5	55,6	10/18
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos bajos para HPV16/18 (<math>1 \times \text{LoD}</math>)</b>											
Positivos bajos para HPV16 ( $1 \times \text{LoD}$ )	0,50	1,4	1	100,0	30/30	5	97,8	44/45	1	94,4	17/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	96,7	29/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Positivos bajos para HPV18 ( $1 \times \text{LoD}$ )	0,67	2,0	1	96,7	29/30	5	97,8	44/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	94,4	17/18
									5	100,0	18/18

			Número de positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID*	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>											
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,31	0,9	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,39	1,2	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>											
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	1,13	3,4	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	1,00	3,0	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	0,60	1,7	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,86	2,5	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	1,60	5,0	1	100,0	30/30	5	97,8	44/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	96,7	29/30				3	100,0	18/18
									4	94,4	17/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	1,46	4,9	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

			Número de positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID*	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	0,75	2,3	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	0,84	2,6	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

\* Nota: los usuarios 5 y 6 se encontraban en el centro de análisis 3.

**Tabla 79** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral, estimaciones de los miembros positivos del panel en el cobas® 6800 System

			Desviación estándar, coeficiente de variación (%)				
Miembro del panel	N	Ct medio	Entre lotes	Entre usuarios/procesos	Entre días	Intraserie	CV total
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos</b>							
<b>Positivos débiles para HPV16/18 (0,3 × LoD)</b>							
Positivos débiles para HPV16 (0,3 × LoD)	52	36,5	0,07 (0,20 %)	0,00 (0,00 %)	0,28 (0,78 %)	0,69 (1,88 %)	2,0
Positivos débiles para HPV18 (0,3 × LoD)	58	35,4	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,77 (2,19 %)	2,2
<b>Positivos bajos para HPV16/18 (1 × LoD)</b>							
Positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	89	35,6	0,09 (0,24 %)	0,04 (0,13 %)	0,00 (0,00 %)	0,49 (1,37 %)	1,4
Positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	89	34,1	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,67 (1,97 %)	2,0
<b>Positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>							
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	90	34,6	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,31 (0,88 %)	0,9
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	90	32,9	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,13 (0,41 %)	0,36 (1,10 %)	1,2
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>							
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	90	33,5	0,11 (0,32 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,12 (3,35 %)	3,4
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	90	33,1	0,11 (0,33 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,00 (3,01 %)	3,0
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	90	35,1	0,14 (0,41 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,58 (1,67 %)	1,7
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	90	33,7	0,00 (0,00 %)	0,26 (0,76 %)	0,14 (0,43 %)	0,81 (2,39 %)	2,5
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	90	32,0	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,42 (1,31 %)	1,55 (4,84 %)	5,0
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	90	29,7	0,18 (0,62 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,45 (4,89 %)	4,9
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	90	33,3	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,23 (0,69 %)	0,71 (2,14 %)	2,3
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	90	31,6	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,84 (2,65 %)	2,6

Notas: Ct = ciclo umbral; CV = coeficiente de variación

**Tabla 80** Concordancia y variabilidad para los miembros positivos del panel por lote, usuario/proceso y día en el cobas® 8800 System

			Número de positivos/Número total de resultados válidos								
			Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID <sup>1</sup>	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos débiles para HPV16/18 (0,3 × LoD)</b>											
Positivos débiles para HPV16 (0,3 × LoD)	0,67	1,8	1	60,0	18/30	5	57,8	26/45	1	66,7	12/18
			2	63,3	19/30	6	68,9	31/45	2	61,1	11/18
			3	66,7	20/30				3	72,2	13/18
									4	66,7	12/18
									5	50,0	9/18
Positivos débiles para HPV18 (0,3 × LoD)	1,07	3,0	1	70,0	21/30	5	73,3	33/45	1	77,8	14/18
			2	70,0	21/30	6	64,4	29/45	2	72,2	13/18
			3	66,7	20/30				3	72,2	13/18
									4	72,2	13/18
									5	50,0	9/18
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos bajos para HPV16/18 (1 × LoD)</b>											
Positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	0,44	1,2	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	96,7	29/30	6	95,6	43/45	2	100,0	18/18
			3	96,7	29/30				3	94,4	17/18
									4	100,0	18/18
									5	94,4	17/18
Positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	0,74	2,2	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos: positivos para HPV16/18 (3 × LoD)<sup>2</sup></b>											
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,38	1,1	1	100,0	29/29	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	44/44	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	17/17
									5	100,0	18/18
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	0,41	1,2	1	100,0	29/29	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	44/44	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	17/17
									5	100,0	18/18
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>											
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	0,91	2,7	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	0,88	2,7	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	0,70	2,0	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

			Número de positivos/Número total de resultados válidos								
Miembro del panel	SD de Ct	CV% de Ct	Entre lotes			Entre usuarios/procesos			Entre días		
			ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID <sup>1</sup>	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido	ID	Concordancia de positividad (%)	Positivo/Válido
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	1,02	3,0	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	2,32	7,4	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	1,74	5,9	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	1,06	3,2	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	1,52	4,8	1	100,0	30/30	5	100,0	45/45	1	100,0	18/18
			2	100,0	30/30	6	100,0	45/45	2	100,0	18/18
			3	100,0	30/30				3	100,0	18/18
									4	100,0	18/18
									5	100,0	18/18

<sup>1</sup> Los usuarios 5 y 6 se encontraban en el centro de análisis 3.

<sup>2</sup> Hubo una réplica fallida debido a un error de procesamiento y se excluyó del análisis.

**Tabla 81** Media global, desviaciones estándar y coeficientes de variación (%) para el ciclo umbral, estimaciones de los miembros positivos del panel en el cobas® 8800 System

Miembro del panel	N	Ct medio	Desviación estándar, coeficiente de variación (%)				CV total
			Entre lotes	Entre usuarios/ procesos	Entre días	Intraserie	
<b>Miembros del panel de líneas celulares positivos</b>							
<b>Positivos débiles para HPV16/18 (0,3 × LoD)</b>							
Positivos débiles para HPV16 (0,3 × LoD)	58	36,6	0,00 (0,00 %)	0,16 (0,45 %)	0,16 (0,44 %)	0,63 (1,72 %)	1,8
Positivos débiles para HPV18 (0,3 × LoD)	63	35,5	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	1,07 (3,01 %)	3,0
<b>Positivos bajos para HPV16/18 (1 × LoD)</b>							
Positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	88	35,6	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,14 (0,40 %)	0,42 (1,18 %)	1,2
Positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	90	34,2	0,00 (0,00 %)	0,16 (0,46 %)	0,30 (0,86 %)	0,66 (1,94 %)	2,2
<b>Positivos para HPV16/18 (3 × LoD)</b>							
Positivos para HPV16 (3 × LoD)	89	34,6	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,38 (1,10 %)	1,1
Positivos para HPV18 (3 × LoD)	89	32,7	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,41 (1,24 %)	1,2
<b>Miembros del panel de muestras clínicas positivos</b>							
Pooles positivos bajos para HPV16 (1 × LoD)	90	33,6	0,07 (0,21 %)	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,91 (2,71 %)	2,7
Pooles positivos para HPV16 (3 × LoD)	90	32,9	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,13 (0,39 %)	0,87 (2,64 %)	2,7
Pooles positivos bajos para HPV18 (1 × LoD)	90	35,0	0,00 (0,00 %)	0,05 (0,15 %)	0,16 (0,47 %)	0,68 (1,94 %)	2,0
Pooles positivos para HPV18 (3 × LoD)	90	33,6	0,24 (0,70 %)	0,25 (0,75 %)	0,18 (0,54 %)	0,94 (2,80 %)	3,0
Pooles positivos bajos para HPV45 (1 × LoD)	90	31,2	0,40 (1,27 %)	0,00 (0,00 %)	0,74 (2,37 %)	2,16 (6,93 %)	7,4
Pooles positivos para HPV45 (3 × LoD)	90	29,5	0,00 (0,00 %)	0,41 (1,40 %)	0,59 (2,00 %)	1,59 (5,39 %)	5,9
Pooles positivos bajos para HPV39 (1 × LoD)	90	33,1	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,30 (0,92 %)	1,02 (3,07 %)	3,2
Pooles positivos para HPV39 (3 × LoD)	90	31,4	0,00 (0,00 %)	0,00 (0,00 %)	0,59 (1,88 %)	1,40 (4,46 %)	4,8

Notas: Ct = ciclo umbral; CV = coeficiente de variación

## Información adicional

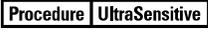
### Características principales del ensayo

<b>Tipos de muestras</b>	Muestras cervicales recogidas en solución PreservCyt®
<b>Cantidad de muestra procesada</b>	Se requieren $\geq 1.000 \mu\text{l}$ en el tubo de muestra para las muestras recogidas en solución PreservCyt®; en el instrumento se procesan $400 \mu\text{l}$ . Volumen máximo de 4 ml en tubo de muestra para muestras recogidas en PreservCyt® En el <b>cobas</b> ® 5800 System se requieren $\geq 3.000 \mu\text{l}$ para muestras recogidas en PreservCyt® en viales primarios; en el instrumento se procesan $400 \mu\text{l}$
<b>Duración de la prueba</b>	< 3,5 horas hasta la obtención del primer resultado

## Símbolos

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

**Tabla 82** Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

 Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	 UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autoexamen	 Número de serie
 Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)</i>	 Centro
 Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	 Procedimiento estándar
 Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	 Esterilizado con óxido de etileno
 Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
 Código de serie	 Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 Archivo de definición de pruebas
 Número de catálogo	 Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado hacia arriba
 Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	 Límite inferior del intervalo asignado	 Procedimiento ultrasensible
 Fecha de recogida	 Hombres	 Identificación exclusiva del dispositivo
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	 Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	 Control negativo	 Línea de llenado de orina
 Contenido del kit	 Sin esterilizar	 Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
 Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Dispositivo para pruebas cerca del paciente	 Abrir aquí	
 Dispositivo para autoexamen	 Control positivo	
	 Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.	

## Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su afiliada local:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Fabricante y distribuidor

**Tabla 83** Fabricante y distribuidor



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

Fabricado en los EE. UU.

Distributed by Roche Diagnostics  
9115 Hague Road  
Indianapolis, IN 46250-0457 USA  
(For Technical Assistance call the  
Roche Response Center  
toll-free: 1-800-526-1247)

## Marcas registradas y patentes

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

## Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



## Bibliografía

1. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histologic subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157(4): 1055-62.
2. Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG* 2015;122(1):119-27.
3. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32 (Suppl 1):S1-6.
4. Molijn A, Kleter B, Quint W, et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
5. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):3-13.
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
7. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
8. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Rev* 2003;16(1):1-17.
9. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
10. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
11. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342-62.
12. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):368-83.
13. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-55.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-72.
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. for the ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S1-27.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330-7.
17. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, et al. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10(4):413-7.
18. Heid CA, Stevens J, Livak JK, et al. Real time quantitative PCR. *Genome Res* 1996;6:986-94.

19. 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(3):328-37.
20. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
22. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
23. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus. 2017.
24. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:677-700.
25. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry* 1991;30(31):7661-6.
26. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene* 1990;93:125-8.
27. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
29. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 59<sup>th</sup> Edition. 2018.
30. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Oct;136(10):1266-97. Epub 2012 Jun 28.
31. Wagner S, Roberson D, Boland J, et al. Development of the TypeSeq Assay for detection of 51 HPV genotypes by next generation sequencing. *J Clin Microbiol* 2019;57(5):e01794-18.

## Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 11/2023	Primera publicación.