

cobas[®] HPV

**Test pentru detectarea calitativă a acizilor nucleici
pentru utilizare cu sistemele cobas[®] 5800/6800/8800**

Destinat diagnosticării *in vitro*

cobas[®] HPV

P/N: 09040544190

cobas[®] HPV Positive Control Kit

P/N: 09040552190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Cuprins

Domeniu de utilizare	5
Rezumatul și explicarea testului.....	6
Informații de bază	6
Motivul pentru testarea HPV	6
Explicarea testului	7
Reactivi și materiale.....	8
Reactivi și controale cobas ® HPV	8
Reactivi cobas ® omni pentru prepararea probei	9
Cerințe privind păstrarea și manipularea reactivilor.....	10
Materiale suplimentare necesare pentru sistemele cobas ® 5800/6800/8800.....	11
Aparatură și aplicații software necesare	12
Materiale suplimentare necesare pentru prelevarea probelor pentru cobas ® HPV.....	13
Materiale suplimentare necesare pentru prepararea probelor	14
Precauții și exigențe de manipulare	15
Avertizări și precauții.....	15
Manipularea reactivilor	15
Bunele practici de laborator	16
Recoltarea, transportarea și păstrarea probelor	16
Recoltarea probelor	16
Transportul probelor	17
Depozitarea probelor	17
Instrucțiuni de utilizare.....	18
Suspendarea probelor autoprelevate.....	18
Probe în Roche Cell Collection Medium sau în soluția PreservCyt®	20
Sistemul cobas ® 5800	20
Sistemele cobas ® 5800/6800/8800	20
Probe în lichid de conservare SurePath™	21
Sistemele cobas ® 5800/6800/8800	21

Note referitoare la procedură	21
Efectuarea testului cobas ® HPV pe sistemul cobas ® 5800	22
Efectuarea testului cobas ® HPV pe sistemele cobas ® 6800/8800.....	24
Rezultate	26
Controlul calității și validitatea rezultatelor cu sistemul cobas ® 5800 și cu sistemele cobas ® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară.....	26
Controlul calității și validitatea rezultatelor folosind sistemele cobas ® 6800/8800 cu versiunea software 1.4	27
Interpretarea rezultatelor cu sistemul cobas ® 5800 și sistemele cobas ® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară.....	27
Interpretarea rezultatelor folosind sistemele cobas ® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 sau ulterioară.....	29
Interpretarea rezultatelor pentru sistemele cobas ® 5800/6800/8800	31
Limitări procedurale	32
Performanța clinică utilizând probe clinice	34
Concordanță între cobas ® HPV în SurePath™ și PreservCyt® cu comparator compus	35
Evaluarea performanței non-clinice	36
Echivalența sistemelor/compararea sistemelor	36
Caracteristici de performanță cheie.....	36
Limita de detecție (LoD).....	36
Domeniu larg de acoperire	37
Precizie	37
Specificitate analitică/reactivitate încrucișată	41
Interferență	42
Contaminare încrucișată.....	43
Eșec la nivelul întregului sistem.....	43
Corelarea metodei.....	44
Compararea performanțelor testului cu Roche Cell Collection Medium și soluția PreservCyt®	45
Corelarea rezultatelor din probe autoprelevate folosind FLOQSwab® 552C.80 și cele prelevate de către clinician	46
Corelarea rezultatelor din probe autoprelevate folosind peria Evalyn® Brush și cele prelevate de către clinician	47

Informații suplimentare	48
Caracteristici cheie ale analizei.....	48
Simboluri	49
Asistență tehnică	50
Producător și importator.....	50
Mărci comerciale și brevete.....	50
Copyright.....	50
Referințe	51
Versiune document.....	53

Domeniu de utilizare

cobas® HPV pentru utilizarea cu sistemele **cobas**® 5800/6800/8800 (**cobas**® HPV) este un test *in vitro* automat, calitativ, pentru detectarea ADN-ului papilomavirusului uman (HPV) în probele pacienților. Testul utilizează amplificarea ADN-țintă prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) și hibridizarea acizilor nucleici pentru detecția a 14 tipuri de HPV cu grad ridicat de risc printr-o singură analiză. Specific, testul identifică HPV16 și HPV18 concomitent cu detectarea celorlalte tipuri cu grad ridicat de risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68), dacă sunt la niveluri de infectare relevante clinic. Probele sunt limitate la celulele cervicale recoltate în Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), soluția PreservCyt® (Hologic Corp.) și lichidul conservant SurePath™ (BD Diagnostics-TriPath).

Indicațiile de utilizare pentru **cobas**® HPV sunt:

- A. **cobas**® HPV este indicat pentru utilizarea în screeningul pacientelor cu rezultate citologice cervicale cu celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US), în vederea determinării necesității trimiterii pentru colposcopie.
- B. **cobas**® HPV este indicat pentru utilizarea în screeningul pacientelor cu rezultate citologice cervicale cu ASC-US în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.
- C. **cobas**® HPV este indicat pentru utilizarea împreună cu citologia cervicală în vederea determinării prezenței ori absenței tipurilor HPV cu grad ridicat de risc.
- D. Testul **cobas**® HPV este indicat pentru utilizare împreună cu rezultatele citologice cervicale, în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.
- E. Testul **cobas**® HPV este indicat pentru utilizare ca test de screening primar de primă linie pentru identificarea femeilor cu risc potențial ridicat de cancer de col uterin sau cu grad avansat de cancer prezent.
- F. Testul **cobas**® HPV este indicat pentru utilizare ca test de screening primar de primă linie, în vederea determinării prezenței ori absenței genotipurilor HPV cu grad ridicat de risc 16 și 18.

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

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

Rezumatul și explicarea testului

Informații de bază

Infecția persistentă cu papilomavirusul uman (HPV) cauzează cancere de col uterin și a precursorului acestora, neoplasmul intraepitelial cervical (CIN).¹⁻³ La nivel mondial, s-a constatat că prezența HPV a fost implicată în peste 99% din cancerele de col uterin.³ HPV este un virus de mici dimensiuni, fără pericapsidă, cu ADN bicatenar, cu un genom compus din aproximativ 8000 de nucleotide. Există peste 140 de genotipuri diferite de HPV^{4,5} și aproximativ 40 de tipuri diferite care pot infecta mucoasa anogenitală umană.^{6,7} Cu toate acestea, doar un subset de 14 genotipuri HPV s-a dovedit a fi cauza majorității cazurilor de cancer de col uterin și a leziunilor precanceroase de col uterin.^{3,8-13} În acest document, „HPV” indică „HPV cu grad ridicat de risc”, cu excepția cazului în care se menționează altfel.

În țările dezvoltate, cu programe de screening pentru cancerul de col uterin, citologia (testul Babeș-Papanicolau) se utilizează încă din anii 1960 ca principal instrument de detectare precoce a precursorilor cancerului de col uterin. Deși a redus dramatic incidența și mortalitatea cauzate de cancerul de col uterin în aceste țări, citologia este costisitoare, necesită testări multiple la intervale scurte de timp, iar interpretarea de către citopatologi cu înaltă calificare are o reproductibilitate limitată și o sensibilitate relativ scăzută pentru detectarea precancerului. Descoperirea HPV-ului persistent ca agent cauzal unic al cancerului de col uterin a generat interes pentru utilizarea testelor HPV ca instrument de screening pentru cancerul de col uterin, iar studiile ulterioare au demonstrat că testele bazate pe HPV au fost mai sensibile decât citologia pentru detectarea precancerului.¹⁴ În 2001, ghidurile profesionale au recomandat, pentru prima dată, utilizarea testării HPV ca adjuvant al citologiei la femeile cu vârsta de ≥ 21 de ani, iar până în 2012, co-testarea (citologie plus testare HPV) a fost desemnată ca fiind metoda preferată de depistare a cancerului de col uterin la femeile cu vârsta de ≥ 30 de ani.¹⁵ Cel mai recent, testul **cobas**® 4800 HPV a primit aprobare din partea FDA în 2014 ca screening primar de primă linie, iar în 2015, 2 societăți profesionale au emis un ghid provizoriu care susține screeningul primar HPV ca opțiune de screening pentru femeile cu vârsta de ≥ 25 de ani.¹⁶

Motivul pentru testarea HPV

Majoritatea cazurilor de cancer de col uterin și a deceselor pot fi prevenite prin depistarea precoce a modificărilor precanceroase la nivelul colului uterin. Testul citologic Papanicolau a fost un element central al programelor de screening pentru cancerul de col uterin timp de peste 50 de ani și a contribuit la scăderea cu 70% a ratelor de cancer de col uterin în țările dezvoltate.¹⁵ HPV este acum recunoscut ca fiind o cauză unică și necesară a cancerului de col uterin și este prezent în 99,7% din cazurile de cancer de col uterin.³ Treisprezece genotipuri HPV sunt clasificate ca fiind cancerigene sau cu risc ridicat (HR) din cauza asocierii lor cu cancerul de col uterin: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 și un genotip suplimentar (66) sunt clasificate ca fiind posibil cancerigene.¹⁷ Prin urmare, testele care depistează infecția cu aceste genotipuri HPV cu grad ridicat de risc sunt acum utilizate tot mai mult în programele de screening pentru cancerul de col uterin. Orientările consensuale din 2006 pentru managementul femeilor cu teste de screening anormale pentru cancerul de col uterin¹⁸ descriu utilitatea folosirii unei combinații de citologie cervicală, teste pentru infecția cu HPV cu grad ridicat de risc și testele specifice tipului de HPV pentru femeile care se supun screeningului pentru cancerul de col uterin. În aceste orientări, momentul efectuării unor investigații suplimentare (de exemplu, colposcopia) și intervalul de re-screening depind de rezultatul acestor teste. Aceste orientări au fost revizuite recent și recomandă acum combinația de citologie și testare HPV cu grad ridicat de risc (co-testare) ca metodă preferată de screening, cu testarea specifică genotipului de HPV 16/18 ca opțiune suplimentară.¹⁵ Testele pentru HPV oferă o metodă mai sensibilă pentru depistarea cancerului de col uterin decât citologia¹⁹, iar valoarea medicală a acestora a fost demonstrată clar ca adjuvant la citologie, triajul citologiei ASC-US și ca teste de primă linie.

Explicarea testului

cobas® HPV este un test PCR calitativ în timp real^{20,21} care detectează 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc. **cobas**® HPV folosește primeri pentru a defini o secvență de aproximativ 200 de nucleotide în cadrul regiunii polimorfice L1 a genomului HPV. Grupul de primeri HPV din Master Mix este conceput pentru amplificarea ADN-ului HPV pentru 14 tipuri cu grad ridicat de risc (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68).^{3,9-13,22} Acest test utilizează ADN-ul β -globinei ca un control intern pentru a monitoriza întregul proces de pregătire a probei și de amplificare PCR, astfel încât o pereche de primeri suplimentară vizează gena β -globinei umane (amplicon de 330 de perechi de baze). Sondele oligonucleotidice cu fluorescență se leagă de regiunile polimorfe ale secvenței definite de respectivii primeri. Testul utilizează, de asemenea, un control pozitiv cu titru scăzut și un control negativ.

Procedura **cobas**® HPV se bazează pe o preparare complet automatizată a probelor (extracția și purificarea acidului nucleic), urmată de amplificare și detectare PCR.²³ Sistemul **cobas**® 5800 este conceput ca instrument unic integrat. Sistemele **cobas**® 6800/8800 constau dintr-un modul de alimentare cu probe, un modul de transfer, module de procesare și un modul analitic, toate fiind integrate într-un singur instrument. Gestionarea automatizată a datelor se efectuează cu ajutorul aplicației software a sistemelor **cobas**® 5800 sau **cobas**® 6800/8800, care atribuie rezultate fiecărui test ca fiind pozitiv, negativ sau nevalid. Rezultatele pot fi consultate direct pe ecranul sistemului, pot fi exportate sau pot fi imprimate sub formă de raport.

Se extrage simultan acid nucleic (ADN) din probele pacientului și din controalele externe. Pe scurt, acidul nucleic este eliberat prin adăugarea proteinazei și a reactivului de lizare la probă. Acidul nucleic eliberat se leagă de suprafața de dioxid de siliciu a particulelor de sticlă magnetice adăugate. Substanțele nelegate și impuritățile, precum proteinele denaturate, reziduurile celulare și potențialii inhibitori PCR sunt îndepărtate în etapele ulterioare de spălare, iar acidul nucleic purificat este eluat din particulele de sticlă magnetice cu tampon de eluție la temperaturi ridicate.

Pentru amplificarea PCR, se utilizează o enzimă ADN polimerază termostabilă. Secvențele HPV și β -globinei sunt amplificate simultan utilizând un profil de amplificare PCR universal cu pași de temperatură predefiniți și număr de cicluri predefinit. Reactivul master mix include deoxiuridină trifosfat (dUTP), în loc de deoxitimidină trifosfat (dTTP), încorporată în ADN-ul nou-sintetizat (amplicon). Orice amplicon contaminant din secvențele de rulare PCR anterioare este eliminat de enzima AmpErase, care este inclusă în amestecul principal PCR master mix, în timpul primului pas de ciclu termic.²⁴ Cu toate acestea, ampliconii nou formați nu sunt eliminați, deoarece enzima AmpErase este inactivată odată ce este expusă la temperaturi de peste 55 °C.

cobas® HPV master mix conține sonde de detecție specifice pentru douăsprezece secvențe țintă HPV cu grad ridicat de risc, o sondă de detecție specifică pentru secvența țintă HPV16, o sondă de detecție specifică pentru secvența țintă HPV18 și una pentru β -globină. Semnalul amplificat pentru douăsprezece tipuri de HPV cu grad ridicat de risc (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68) se detectează cu același colorant fluorescent, în timp ce semnalele pentru HPV16, HPV18 și β -globină sunt detectate cu colorantul fluorescent specific fiecăruia. Atunci când nu este legat de secvența țintă, semnalul fluorescent al sondelor intacte este suprimat de colorantul de anihilare. În timpul etapei de amplificare PCR, hibridizarea sondelor la șablonul ADN monocatenar specific duce la scindarea sondei prin activitatea 5'-3' exonucleazică a ADN-polimerazei, ceea ce contribuie la separarea colorantului raportor de colorantul de anihilare și la generarea unui semnal fluorescent. În urma fiecărui ciclu PCR, se amplifică în paralel numărul de sonde scindate și semnalul cumulativ al colorantului raportor. Detectarea și diferențierea în timp real a produselor PCR se realizează prin măsurarea fluorescenței coloranților raportor eliberați pentru țintele HPV și, respectiv, β -globină.

Reactivi și materiale

Reactivi și controale cobas® HPV

Tabelul 1 cobas® HPV

A se păstra la 2–8 °C
casetă cu 480 de teste (P/N 09040544190)

Componente kit	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit 480 de teste
Soluție proteinază (PASE)	Soluție tampon Tris, < 0,05% EDTA, clorură de calciu, acetat de calciu, 8% proteinază EUH210: Fișa cu date de securitate disponibilă la cerere. EUH208: Conține subtilizină din <i>Bacillus subtilis</i> . Poate provoca o reacție alergică.	38 ml
Vas gol (EV)	N/A	1
Soluție tampon de eluție (EB)	Tampon Tris, 0,2% metil-4 hidroxibenzoat	38 ml
Reactiv Master Mix 1 (MMX-R1)	Acetat de mangan, hidroxid de potasiu, < 0,1% azidă de sodiu	14,5 ml
Reactiv HPV Master Mix 2 (HPV MMX-R2)	Soluție tampon de tricină, acetat de potasiu, EDTA, glicerol, < 18% dimetil sulfoxid, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-uri, < 0,1% Tween 20, < 0,1% azidă de sodiu, < 0,1% polimerază ADN Z05, < 0,10% enzimă AmpErase (uracil N-glicozilază) (microbiană), < 0,1% primeri HPV în amonte și în aval, < 0,01% primeri β-globină în amonte și în aval, < 0,01% sonde oligonucleotidice marcate fluorescent specifice pentru HPV și β-globină, < 0,01% aptamer oligonucleotid	17,5 ml

Tabelul 2 cobas® HPV Positive Control Kit

A se păstra la 2–8 °C
(P/N 09040552190)

Componente kit	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit
Control pozitiv HPV (HPV (+) C)	Soluție tampon Tris, < 0,05% EDTA, < 0,1% azidă de sodiu, < 0,01% ADN plasmidic neinfecțios (microbian) cu secvențe HPV16, HPV18 și HPV39, < 0,01% ADN plasmidic neinfecțios (microbian) cu secvențe de β-globină, < 0,002% Poli rA ARN (sintetic)	16 ml (16 × 1 ml)


Tabelul 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

A se păstra la 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Componente kit	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tampon Tris, < 0,1 azidă de sodiu, EDTA, < 0,002% Poli rA ARN (sintetic)	16 ml (16 × 1 ml)

Reactivi cobas® omni pentru prepararea probei

Tabelul 4 Reactivi cobas® omni pentru prepararea probei*

Reactivi	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit	Simbol de siguranță și avertizare**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) A se păstra la 2–8 °C (P/N 06997546190)	Particule de sticlă magnetice, tampon Tris, 0,1% metil-4 hidroxibenzoat, < 0,1% azidă de sodiu	480 de teste	Nu se aplică
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) A se păstra la 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tampon Tris, 0,1% metil-4 hidroxibenzoat, < 0,1% azidă de sodiu	4 × 875 ml	Nu se aplică
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) A se păstra la 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56% (m/m) guanidină- tiocianat***, 5% (m/v) polidocanol***, 2% (m/v) ditiotreitol***, citrat de sodiu dihidrat	4 × 875 ml	 <p>PERICOL</p> <p>H302 + H332: Nociv în caz de înghițire sau inhalare. H314: Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor. H411: Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. EUH032: În contact cu acizi, degajă un gaz foarte toxic. P273: Evitați dispersarea în mediu. P280: A se purta mănuși de protecție/imbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței/protecție a auzului. P303 + P361 + P353: ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): Scoateți imediat toată îmbrăcămintea contaminată. Clătiți pielea cu apă. P304 + P340 + P310: ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație. Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic. P305 + P351 + P338 + P310: ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic. P391: Colectați scurgerile de produs. 593-84-0 Guanidină tiocianat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) A se păstra la 15–30 °C (P/N 06997503190)	Citrat de sodiu dihidrat, 0,1% metil-4 hidroxibenzoat	4,2 l	Nu se aplică

* Acești reactivi nu sunt incluși în kitul de test cobas® HPV. Consultați lista cu materialele suplimentare necesare (Tabelul 8 și Tabelul 9).

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

*** Substanță periculoasă.

Cerințe privind păstrarea și manipularea reactivilor

Reactivii se păstrează și se manevrează conform specificațiilor din Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7.

Când reactivii nu sunt încărcăți în sistemele cobas® 5800 sau cobas® 6800/8800, păstrați-i la temperatura corespunzătoare specificată în Tabelul 5.

Tabelul 5 Stocarea reactivilor (când reactivul nu este în sistem)

Reactiv	Temperatura de păstrare
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

Condiții de manipulare a reactivilor pentru sistemul cobas® 5800 și sistemele cobas® 6800/8800

Reactivii încărcăți în sistemul cobas® 5800 sau în sistemele cobas® 6800/8800 sunt păstrați la temperaturi corespunzătoare, iar expirarea acestora este monitorizată și impusă de sistem. Sistemul permite ca reactivii să fie utilizați doar dacă sunt îndeplinite toate condițiile de manipulare a reactivilor menționate în Tabelul 6, Tabelul 7 și Tabelul 8. Sistemul împiedică în mod automat utilizarea reactivilor expirați. Informațiile privind stabilitatea rămasă a kitului desigilat și numărul de utilizări ale kitului, pentru reactivii specifici analizei, pot fi accesate prin intermediul interfeței cu utilizatorul a sistemului.

Tabelul 6 Condiții de expirare a reactivilor monitorizate și impuse de sistemul cobas® 5800

Reactiv	Stabilitatea kitului desigilat	Numărul de utilizări ale kitului	Stabilitatea în aparat
cobas® HPV	90 de zile de la prima utilizare	40	36 de zile de la încărcare
cobas® HPV Positive Control Kit	Flacon de unică folosință	16	36 de zile de la încărcare
cobas® Buffer Negative Control Kit	Flacon de unică folosință	16	36 de zile de la încărcare

Tabelul 7 Condiții de expirare a reactivilor monitorizate și impuse de sistemele cobas® 6800/8800

Reactiv	Stabilitatea kitului desigilat	Numărul de utilizări ale kitului	Stabilitate la bord (în afara frigiderului)
cobas® HPV	90 de zile de la prima utilizare	20	20 de ore de la încărcare
cobas® HPV Positive Control Kit	Flacon de unică folosință	16	10 ore de la încărcare
cobas® Buffer Negative Control Kit	Flacon de unică folosință	16	10 ore de la încărcare

Tabelul 8 prezintă stabilitatea kitului desigilat de reactivi **cobas® omni**. Înaintea fiecărei procesări, sistemul verifică stabilitatea kitului desigilat și asigură un volum de umplere suficient. Prin urmare, acești reactivi nu au alocate niciun număr de utilizări ale kitului și nicio stabilitate la bord.

Tabelul 8 Condiții de expirare a reactivilor **cobas® omni** impuse de sistemele **cobas® 5800/6800/8800**

Reactiv	Stabilitatea kitului desigilat
cobas® omni Lysis Reagent	30 de zile de la încărcare
cobas® omni MGP Reagent	30 de zile de la prima utilizare
cobas® omni Specimen Diluent	30 de zile de la încărcare
cobas® omni Wash Reagent	30 de zile de la încărcare

Materiale suplimentare necesare pentru sistemele **cobas® 5800/6800/8800**

Tabelul 9 Materiale de utilizat cu sistemele **cobas® 5800/6800/8800**

Materiale	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabelul 10 Consumabile de utilizat cu sistemul **cobas® 5800***

Materiale
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
Vârf CORE TIPS cu filtru, 1 ml
cobas® omni Liquid Waste Container
Sac de deșeuri solide sau sac de deșeuri solide cu inserție

*Pentru numerele de componente, consultați Asistența pentru utilizatori a sistemelor **cobas® 5800**

Tabelul 11 Consumabile de utilizat cu sistemele **cobas®** 6800/8800

Materiale
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Vârf CORE TIPS cu filtru, 1 ml
Vârf CORE TIPS cu filtru, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Sac de deșeuri solide și recipient pentru deșeuri solide sau sac de deșeuri solide cu inserție și sertar pentru kit
Suport în S pentru tuburi, cu 16 poziții, complet
Suport stativ în R cu 5 poziții, complet
Suport pentru recipient mediu de prelevare (suport CMC C)

* Pentru numerele de componente, consultați Asistența pentru utilizatori a sistemelor **cobas®** 6800/8800

Aparatură și aplicații software necesare

Software-ul **cobas®** 5800, software-ul sistemelor **cobas®** 6800/8800 și pachetul de analiză **cobas®** HPV (ASAP) pentru sistemele **cobas®** 5800/6800/8800 trebuie să fie instalate pe instrument.

Pentru sistemele **cobas®** 5800 și **cobas®** 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară, software-ul x800 Data Manager și PC-ul (sau serverul) vor fi furnizate împreună cu sistemul.

Pentru sistemele **cobas®** 6800/8800 cu versiunea software 1.4, serverul Instrument Gateway (IG) va fi furnizat împreună cu sistemul.

Tabelul 12 Aparatură

Echipamente	P/N
Sistemul cobas® 5800	08707464001
Sistemul cobas® 6800	05524245001 și 09575154001
Sistemul cobas® 8800	05412722001 și 09575146001
Modulul de alimentare cu probe pentru sistemele cobas® 6800/8800	06301037001 și 09936882001

Consultați Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului **cobas®** 5800 sau aferentă sistemelor **cobas®** 6800/8800 pentru informații suplimentare.

Materiale suplimentare necesare pentru prelevarea probelor pentru cobas® HPV

Tabelul 13 Kituri de recoltare a probelor pentru utilizarea cu cobas® HPV

Kituri de recoltare	P/N
Roche Cell Collection Medium (250 de flacoane)	07994745190
Kit de test ThinPrep Papanicolau pentru medic (500 de fiole și dispozitive de prelevare asemănătoare unei măturici)	Hologic 70136-001
Kit de test ThinPrep Papanicolau pentru medic (500 de fiole și dispozitive de prelevare Cytobrush/spatule)	Hologic 70136-002
Kit flacon de conservant SurePath™ GYN Preservative Vial Kit	Becton, Dickinson 490522, 490527
Kit flacon de prelevare BD SurePath™ Collection Vial Kit (500 de flacoane)	Becton, Dickinson 491253
Kit flacon de prelevare BD SurePath™ Collection Vial Kit (25 de flacoane)	Becton, Dickinson 491324
Periuță de prelevare pentru frotiu cervical — 20 de pungi, 25 de periute fiecare (500/cutie)	08399832190
Periuță de prelevare pentru frotiu cervical — sterilizată și ambalată individual (100/cutie)	08779040190
Rovers® Cervex-Brush® Combi (500/cutie)	VWR 89171-022
Cytobrush Plus GT — 25 de pungi, 100 de periute fiecare (2.500/cutie)	Medscand C0105
Cytobrush Plus GT — 2 de pungi, 500 de periute fiecare (1.000/cutie)	Medscand C0121
Cytobrush Plus GT — 10 pungi, 10 periute fiecare (100/cutie)	Medscand C0104
Cytobrush Plus GT Sterile — 1 periută pe ambalaj (40/cutie)	Medscand C0112
Cytobrush Plus GT Scored — 25 de pungi, 100 de periute fiecare (2.500/cutie)	Medscand C0305
Spatule din plastic Pap-Perfect (500/cutie)	Medscand 11080
Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevarea probelor vaginale (552C.80)	09032932190
și	și
Instrucțiuni de suspendare a probei pentru Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevarea probelor vaginale (552C.80)	09652671001
Rovers Evalyn® Brush	09032959190
și	și
Instrucțiuni de suspendare a probei pentru peria Rovers Evalyn® Brush	09907238001

Consultați Asistența pentru utilizatori și/sau Ghidurile utilizatorului aferente sistemului cobas® 5800 sau sistemelor cobas® 6800/8800 pentru informații suplimentare privind eprubetele pentru probe primare și secundare acceptate de instrumente.

Notă: Contactați reprezentantul local Roche dacă doriți o listă detaliată cu rackurile pentru probe, rackurile pentru vârfuri înfundate și sertarele pentru stative compatibile cu aparatele.

Materiale suplimentare necesare pentru prepararea probelor

Tabelul 14 Materiale de pregătire a probelor utilizate cu **cobas® HPV**

Materiale	P/N
cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
cobas® Secondary Tube Kit	07958048190
Kit de capace de schimb cobas® (pentru eprubetele secundare cobas®)	07958056190
Capace de schimb Roche Cell Collection Medium (vrac, 250/pungă)	08037230190 (opțional)
Capace de rezervă de 42 mm pentru flacoane (8 tăvițe de 48/cutie)	07682247001 (opțional)
Etichete termorezistente cu coduri de bare	RACO Industries, RAC-225075-9501
Mixer vortex (eprubetă unică)	Orice marcă
Termometru -20/150 °C	VWR 89095-600 sau echivalent
Bloc de încălzire digital, 120 V	VWR 75838-294 sau echivalent
Modul cu 12 locuri, bloc de încălzire, 16 mm	VWR 13259-162 sau echivalent
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 ^{a, b, c}	03143449001
RD5 RACK — RD Standard rack 0001-0050 LR ^{a, b, c}	11902997001

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

^a Sunt necesare rackuri RD5 sau MPA în combinație cu transportatorul de rackuri cu 5 poziții pentru sistemul **cobas®** 5800.

^b Stativul MPA de 16 mm sau suportul pentru tuburi cu 16 poziții sunt cele recomandate pentru a fi utilizate cu probe recoltate în eprubete secundare **cobas®**.

^c Stativele MPA sau RD5 identificate sunt exemple de materiale și numere de piesă. Contactați reprezentantul local Roche dacă doriți o listă detaliată de comandă pentru stativele pentru probe și suporturile pentru stative compatibile cu aparatele.

Precauții și exigențe de manipulare

Avertizări și precauții

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

- Destinat exclusiv utilizării pentru diagnosticare *in vitro*.
- Probele vaginale autoprelevante trebuie suspendate în Roche Cell Collection Medium sau soluție PreservCyt® după prelevarea probei.
- Pot apărea rezultate fals negative sau nevalide în cazul probelor autoprelevante dacă probele nu sunt suspendate în mediu după prelevare.
- Toate probele pacienților trebuie tratate ca având potențial infecțios, respectând bunele practici de laborator, conform specificațiilor din ghidul Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Biosiguranța în laboratoarele de microbiologie și biomedicale)²⁵ și în Documentul CLSI M29-A4.²⁶ Această procedură trebuie efectuată doar de către personalul cu experiență în manevrarea materialelor biologic periculoase și în utilizarea **cobas® HPV** și a sistemului **cobas® 5800** sau a sistemelor **cobas® 6800/8800**.
- Toate materialele de proveniență umană trebuie considerate ca având potențial infecțios și trebuie manipulate conform procedurilor universale de precauție. Dacă se produc scurgeri, dezinfectați imediat folosind o soluție proaspăt preparată de sodiu sau hipoclorit de sodiu 0,5% în apă distilată sau deionizată sau respectați procedurile corespunzătoare impuse de instituție.
- Nu congelați nicio probă depozitată în eprubete primare sau secundare.
- Utilizați doar consumabilele necesare furnizate sau specificate pentru a asigura performanța recunoscută a testului.
- La cerere, reprezentantul local Roche poate furniza Fișa cu date de securitate (SDS).
- Respectați îndeaproape procedurile și ghidurile furnizate pentru a vă asigura că testul este efectuat corect. Orice abatere de la proceduri și ghiduri poate afecta performanța recunoscută a testului.
- E posibil să se producă rezultate fals pozitive în cazul în care contaminarea încrucișată a probelor nu este controlată în mod corespunzător în timpul manipulării și procesării lor.
- Informați autoritatea locală competentă și producătorul cu privire la incidentele grave rezultate în urma utilizării acestui test.

Manipularea reactivilor

- Manipulați toți reactivii, toate controalele și toate probele în conformitate cu bunele practici de laborator pentru a preveni contaminarea încrucișată a probelor, a reactivilor sau a controalelor.
- Înainte de utilizare, inspectați vizual fiecare casetă de reactivi, diluant, reactiv de liză și de spălare pentru a vă asigura că nu există semne de scurgeri. Dacă observați semne de scurgeri, nu utilizați materialul în procedura de testare.
- **cobas® omni** Lysis Reagent conține guanidină tiocianat, o substanță cu potențial periculos. Evitați contactul dintre reactivi și piele, ochi, respectiv membranele mucoase. În cazul în care se produce un astfel de contact, spălați-vă cu apă din abundență, deoarece, în caz contrar, se pot produce arsuri.

- Evitați contactul dintre **cobas® omni** Lysis Reagent, care conține guanidină tiocianat, și soluția de hipoclorit de sodiu sau potasiu. Amestecul poate degaja un gaz foarte toxic.
- Kiturile de control utilizate conțin flacoane perforate cu reactiv rezidual; trebuie avută o atenție deosebită în timpul eliminării pentru a evita scurgerile și contactul.
- Kitul de test **cobas® HPV**, **cobas® HPV Positive Control Kit**, **cobas® Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent** și **cobas® omni Specimen Diluent** conțin azidă de sodiu cu rol de conservant. Evitați contactul dintre reactivi și piele, ochi, respectiv membranele mucoase. În cazul în care se produce un astfel de contact, spălați-vă cu apă din abundență, deoarece, în caz contrar, se pot produce arsuri. Dacă reactivii sunt vărsați, diluați cu apă înainte de a șterge cu o cârpă. Azida de sodiu poate reacționa cu instalațiile din plumb și cupru, formând astfel azide metalice puternic explozive. În cazul eliminării soluțiilor cu conținut de azidă de sodiu în chiuvetele de laborator, spălați zona de scurgere cu un volum mare de apă rece pentru a preveni sedimentarea azidei.
- Eliminați toate materialele care au intrat în contact cu probele și reactivii în conformitate cu reglementările naționale, regionale și locale.

Bunele practici de laborator

- Nu pipetați cu gura.
- Consumul de alimente, băuturi, precum și fumatul sunt interzise în spațiile de lucru desemnate.
- Purtați mănuși de laborator, halat de laborator și ochelari de protecție în timpul manipulării probelor și reactivilor. Evitați contaminarea mănușilor în timpul manipulării probelor și controalelor. Mănușile trebuie schimbate între manipularea probelor și manipularea kiturilor **cobas® HPV**, **cobas® HPV Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, respectiv a reactivilor **cobas® omni** pentru a preveni contaminarea.
- Spălați-vă bine pe mâini după ce manipulați probele și reactivii și după ce îndepărtați mănușile.
- Curățați și dezinfecțați temeinic toate suprafețele de lucru din laborator cu o soluție proaspăt preparată de hipoclorit de sodiu sau potasiu 0,5% în apă distilată sau deionizată. În continuare, ștergeți suprafețele cu etanol 70%.
- Dacă se produc scurgeri pe instrumentul **cobas® 5800** sau instrumentele **cobas® 6800/8800**, urmați instrucțiunile din Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului **cobas® 5800** sau sistemelor **cobas® 6800/8800** pentru a curăța și a decontamina în mod corespunzător suprafața instrumentelor.

Recoltarea, transportarea și păstrarea probelor

Notă: Manipulați toate probele și controalele ca și cum ar putea transmite agenți infecțioși.

Recoltarea probelor

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

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

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

Urmați instrucțiunile producătorului pentru recoltarea probelor.

Transportul probelor

Probele recoltate în mediu de prelevare de celule Roche, soluție PreservCyt® sau conservant lichid SurePath™ pot fi transportate la 2–30 °C. Este obligatoriu ca transportul probelor de HPV să fie conform cu reglementările naționale, regionale și locale pentru transportul agenților etiologici.²⁷

Depozitarea probelor

Probele recoltate în Roche Cell Collection Medium și soluție PreservCyt® pot fi depozitate la 2–30 °C pentru până la 3 luni de la data prelevării anterior efectuării testului cobas® HPV. Vezi eticheta Roche Cell Collection Medium pentru cerințele de depozitare a mediului. Vezi eticheta soluției PreservCyt® pentru cerințele de depozitare a mediului. Probele din Roche Cell Collection Medium și cele din PreservCyt® nu trebuie congelate.

Reticulările induse matriceal de lichidul conservant SurePath™ sunt inversate prin tratarea cu cobas® Sample Prep Buffer (CSPB) înaintea efectuării testului HPV. Tratamentul preanalitic este un pas obligatoriu pentru toate probele de frotiu cervical recolectate în SurePath™ înainte de testarea cu cobas® HPV. Probele SurePath™ nu trebuie congelate.

Flacoanele primare de probe de frotiu cervical recoltate în lichidul conservant SurePath™ pot fi depozitate la 2–8 °C timp de până la 3 luni sau timp de până la 6 săptămâni la 15–30 °C după data de recoltare. Dacă se dorește, probele SurePath™ pot fi amestecate cu cobas® Sample Prep Buffer într-o eprubetă secundară și pot fi depozitate la 2–30 °C timp de până la 6 săptămâni înainte de finalizarea pasului de încălzire descris la secțiunea „Probe în lichid de conservare SurePath™”. Alternativ, probele SurePath™ pot fi depozitate la 2–30 °C timp de până la 6 săptămâni după ce probele sunt pretratate [după cum este descris în secțiunea „Probe în lichid de conservare SurePath™”] și înainte de testarea HPV.

Tabelul 15 rezumă condițiile acceptabile de depozitare a probelor înainte de testarea cu cobas® HPV.

Tabelul 15 Rezumatul condițiilor acceptabile de depozitare a probelor înainte de testarea cu cobas® HPV

Tip de probă	2–8 °C	15–30 °C
Roche Cell Collection Medium și PreservCyt®	3 luni	3 luni
SurePath™* Depozitarea probei din flaconul primar înainte de tratamentul preanalitic <i>sau</i> Depozitarea probei amestecate cu CSPB anterior pasului de încălzire <i>sau</i> Depozitarea probei tratate	3 luni 6 săptămâni 6 săptămâni	6 săptămâni 6 săptămâni 6 săptămâni

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

Instrucțiuni de utilizare

Suspendarea probelor autoprelevate

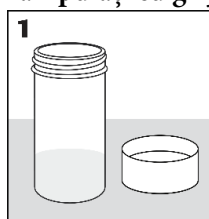
Instrucțiuni de suspendare a probei pentru Copan FLOQSwabs® pentru autoprelevarea probelor vaginale (552C.80)

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

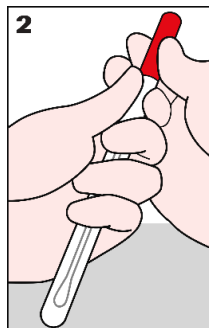
Proba autoprelevată trebuie așezată în mediu după prelevarea probei.

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

Manipulați cu grijă proba prelevată.



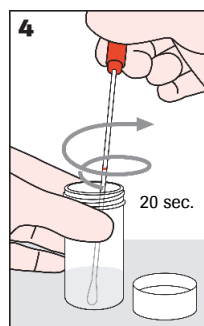
1. Scoateți **cu grijă** capacul flaconului care conține mediul și așezați-l pe o suprafață stabilă, plană.



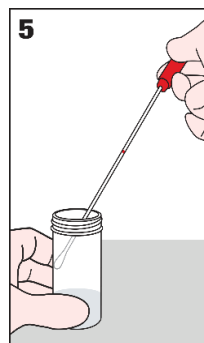
2. Trageți **cu grijă** capacul FLOQSwab pentru a îndepărta tamponul din eprubetă. **Minimizați atingerea pereților interiori ai eprubetei în timp ce îndepărtați FLOQSwab.**



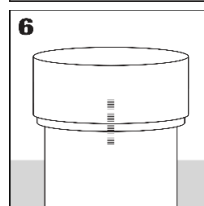
3. Țineți flaconul cu o mână, iar cu cealaltă mână așezați vârful FLOQSwab în flacon până când vârful FLOQSwab **este scufundat complet în mediu și atinge fundul** flaconului.



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



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



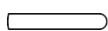
6. Așezați **la loc** capacul flaconului și strângeți-l până când **liniile de pe capac și cele de pe flacon se întâlnesc sau se suprapun ușor** pentru a împiedica scurgerea. Depozitați în poziție verticală.

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

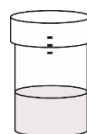
Glosar



FLOQSwab/tampon: Dispozitivul de autoprelevare folosit pentru prelevarea probei.



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



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

Mediu: Denumirea pe care o poartă lichidul din flacon.

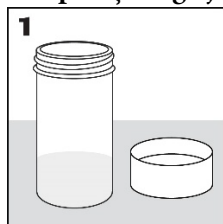
Instrucțiuni de suspendare a probei pentru peria Rovers Evalyn® Brush

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

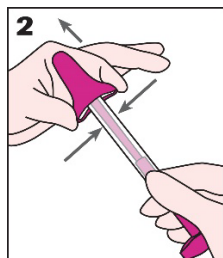
Proba autoprelevată trebuie așezată în mediu după prelevarea probei.

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

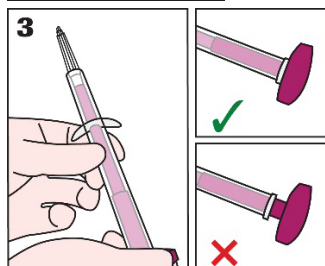
Manipulați cu grijă proba prelevată.



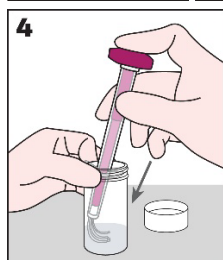
1. Scoateți **cu grijă** capacul flaconului care conține mediul și așezați-l pe o suprafață stabilă, plană.



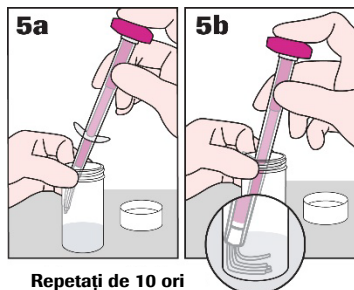
2. Îndepărtați capacul roz de pe peria Evalyn, **având grijă să nu atingeți capătul expus.**



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



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

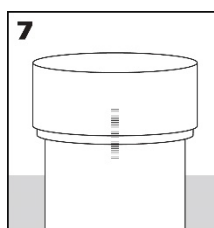


Repetati de 10 ori

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



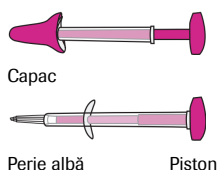
6. Îndepărtați peria albă trăgând-o cu grijă în sus, de-a lungul peretelui interior al flaconului primar, până când aceasta nu mai este scufundată în mediu. **Țineți peria pe peretele interior al flaconului pentru a scurge lichidul** de pe aceasta. Puneți peria Evalyn înapoi în interiorul ambalajului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



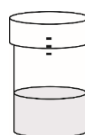
7. Așezați la loc capacul flaconului și strângeți-l până când **liniile de pe capac și cele de pe flacon se întâlnesc sau se suprapun ușor** pentru a împiedica scurgerea. Depozitați în poziție verticală.

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

Glosar



Perie Evalyn: Dispozitiv de autoprelevare folosit pentru prelevarea probei.



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

Mediu: Denumirea pe care o poartă lichidul din flacon.

Probe în Roche Cell Collection Medium sau în soluția PreservCyt®

Sistemul cobas® 5800

- Sistemul **cobas® 5800** poate procesa probele în Roche Cell Collection Medium și în soluția PreservCyt® direct din recipientele primare cu un cod de bare corespunzător sau dintr-o eprubetă secundară **cobas®** cu cod de bare corespunzător (a se vedea secțiunea de mai jos privind sistemul **cobas® 5800/6800/8800** pentru instrucțiuni opționale de alicotare pentru sistemul **cobas® 5800**).
 1. Cu mâinile curate în mănuși, **agitați în vortex** flaconul primar cu capac timp de **10 secunde** imediat înainte de încărcare.
 2. Scoateți capacul flaconului primar și puneți-l pe un suport pentru mediile de prelevare de celule.
- Pentru încărcarea flacoanelor primare, volumul minim necesar în recipientele primare este de 3,0 ml.

Sistemele cobas® 5800/6800/8800

- Probele în Roche Cell Collection Medium sau în soluția PreservCyt® trebuie să fie alicotate în eprubete secundare **cobas®** pentru a fi procesate în sistemul **cobas® 5800** sau în sistemele **cobas® 6800/8800**, după cum urmează:
 1. Pregătiți o eprubetă secundară **cobas®** de 13 ml cu cod de bare pentru fiecare probă Roche Cell Collection Medium sau PreservCyt® ce urmează să fie testată.
 2. Cu mâinile curate în mănuși, **agitați în agitator vortex** fiecare flacon primar cu probă din Roche Cell Collection Medium sau din PreservCyt® timp de **10 secunde** imediat înainte de transfer.
 3. Scoateți capacul unui flacon primar și transferați cel puțin **1,0 ml**, dar nu mai mult de **4,0 ml**, în eprubeta secundară cu cod de bare pregătită de la pasul 1. *Procedați mereu cu atenție la transferarea probelor din recipientele primare în eprubetele secundare. Utilizați mereu o pipetă nouă pentru fiecare probă.* Transferați eprubeta pe un stativ (sau acoperiți eprubeta secundară **cobas®** cu un capac dacă testarea va fi efectuată ulterior).
 4. Acoperiți din nou flaconul primar cu un capac de schimb înainte de a trece la următoarea probă. Depozitați flaconul primar în poziție verticală.
 5. Încărcați rackurile eprubetelor secundare fără capac în sistemul **cobas® 5800** sau în sistemele **cobas® 6800/8800** pentru testarea HPV.

Probe în lichid de conservare SurePath™

Sistemele cobas® 5800/6800/8800

- Probele din SurePath™ trebuie să fie supuse tratamentului preanalitic descris mai jos înainte de a fi testate cu cobas® HPV.
 1. Pregătiți o eprubetă secundară **cobas®** de 13 ml cu cod de bare* pentru fiecare probă SurePath™ care urmează să fie testată și alicotați **0,5 ml** de **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) în fiecare eprubetă secundară.
 2. Cu mâinile curate în mănuși, agitați fiecare flacon primar cu probă SurePath™ timp de **10 secunde** imediat înainte de transfer.
 3. Scoateți capacul unui flacon primar și transferați **0,5 ml** de probă SurePath™ în eprubeta secundară **cobas®** cu cod de bare pregătită la pasul 1. *Procedați mereu cu atenție la transferarea probelor din recipientele primare în eprubetele secundare. Utilizați mereu un vârf al pipetei nou pentru fiecare probă.*
 4. Acoperiți eprubeta secundară și acoperiți din nou flaconul primar cu un capac de schimb înainte de a trece la următoarea probă. Depozitați flaconul primar în poziție verticală.
 5. Agitați fiecare eprubetă secundară timp de **1 secundă** în agitatorul vortex.
 6. Transferați eprubetele în unitatea de încălzire setată la **95 °C** și incubați timp de **20 de minute**.
 7. Scoateți eprubetele pe un stativ de colectare și răciți-le timp de **10 minute** la temperatura ambiantă. *Procedați cu atenție, întrucât eprubetele secundare pot fi fierbinți.*
 8. Agitați fiecare eprubetă secundară timp de **5 secunde** în agitatorul vortex.
 9. Scoateți capacul eprubetelor, eliminați capacele, transferați eprubetele pe rackuri și procesați-le cu sistemele **cobas®** 5800 sau **cobas®** 6800/8800 în vederea testării HPV.
 10. Probele SurePath™ tratate cu **cobas®** Sample Prep Buffer pot fi depozitate pentru testare HPV ulterioară, dacă este necesar. După efectuarea procedurii de mai sus până la pasul 7, depozitați eprubetele cu probe SurePath™ tratate cu **cobas®** Sample Prep Buffer timp de până la 6 săptămâni la o temperatură cuprinsă între 2–30 °C, înainte de testarea HPV.

* Sunt necesare etichete termorezistente cu coduri de bare pentru eprubetele folosite în cadrul pasului de încălzire pentru a inversa reticulările induse matriceal.

Consultați secțiunea „Materiale suplimentare necesare pentru prepararea probelor” pentru numerele de produse recomandate.

Note referitoare la procedură

- A nu se utiliza **cobas®** HPV, **cobas®** HPV Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit sau reactivii **cobas®** **omni** după datele de expirare aferente.
- A nu se reutiliza consumabilele. Acestea sunt de unică folosință.
- Asigurați-vă că etichetele cu coduri de bare ale probelor de pe eprubetele pentru probe sunt vizibile prin deschiderile de pe partea laterală a rackurilor pentru probă. Consultați Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului **cobas®** 5800 sau cea aferentă sistemelor **cobas®** 6800/8800 pentru specificațiile adecvate privind codurile de bare și informații suplimentare despre încărcarea eprubetelor pentru probe.

- Consultați Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului **cobas® 5800** sau cea aferentă sistemelor **cobas® 6800/8800** pentru întreținerea corespunzătoare a instrumentelor.

Efectuarea testului **cobas® HPV** pe sistemul **cobas® 5800**

cobas® HPV poate fi rulat pe **cobas® 5800** cu un volum de probă minim necesar de 3,0 ml pentru probele Roche Cell Collection Medium și PreservCyt® din flaconul primar. Pot fi rulate alicote de Roche Cell Collection Medium și probe PreservCyt® în eprubete secundare **cobas®** cu un volum minim necesar de 1,0 ml. Probele SurePath™ care au fost supuse procedurii preanalitice într-o eprubetă secundară **cobas®** vor avea un volum de 1,0 ml. Procedura preanalitică pentru probele SurePath™ este descrisă în secțiunea „Probe în lichid de conservare SurePath™”. Funcționarea instrumentului este descrisă în detaliu în Asistența pentru utilizator aferentă sistemului **cobas® 5800**. Figura 1 rezumă procedura.

- Probele Roche Cell Collection Medium și PreservCyt® pot fi rulate din flacoane primare. Agitați în vortex fiecare probă timp de 10 secunde imediat înainte de încărcare.

Notă: Folosiți mișcări lente și constante atunci când încărcați și descărcați suportul recipientului pentru mediul de prelevare (care conține flacoanele primare) pentru a evita împroșcarea probelor.

- Opțional, probele pot fi alicotate în eprubetele secundare cu cod de bare **cobas®** de 13 ml pentru procesare cu sistemul **cobas® 5800**. Utilizați pipete cu barieră de aerosoli sau vârfuri pozitive pentru a manipula probele.
- O singură secvență de rulare poate să includă orice combinație de probe (Roche Cell Collection Medium, soluție PreservCyt® și/sau lichid conservant SurePath™) și recipiente pentru probe (primare sau secundare), fiecare probă putând fi testată fie cu ASAP-urile HPV pentru grad ridicat de risc (HPV-HR), fie cu HPV pentru grad ridicat de risc și genotipare (HPV-GT).
- Probele trebuie procesate utilizând selecția tipului de probă din interfața cu utilizatorul (UI) a **cobas® HPV**, așa cum este descris în Tabelul 16.
- Sunt necesare etichete termorezistente cu coduri de bare pentru eprubetele folosite pentru probele recoltate în lichidul conservant SurePath™.
- Comenzile de testare pot fi adnotate cu ajutorul software-ului instrumentului. Consultați Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului **cobas® 5800** pentru instrucțiuni de adnotare.

Tabelul 16 Selectarea tipului de probă pentru **cobas® HPV** cu sistemul **cobas® 5800**

Probă	Mediu de prelevare	Recipientul acceptat		Procesare ca tip de probă
		Flacon primar	Eprubetă secundară	
Probă cervicală	Roche Cell Collection Medium	Da	Da	Roche Cell Collection Medium
Probă cervicală	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Da	Da	PreservCyt®
Probă cervicală	SurePath™ Preservative Fluid	Nu	Da	SurePath™
Probă vaginală autoprelevată	Roche Cell Collection Medium	Da	Da	Self, vaginal – RCCM/PC
Probă vaginală autoprelevată	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Da	Da	Self, vaginal – RCCM/PC

Figura 1 Procedura de testare **cobas®** HPV pentru sistemul **cobas®** 5800

1	Conectați-vă la sistem
2	<p>Reumpleți reactivii și consumabilele conform indicațiilor sistemului:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Încărcați caseta(ele) de reactivi specifici testului ● Încărcați mini-rackurile pentru controale ● Încărcați vârfurile de procesare ● Încărcați vârfurile de eluție ● Încărcați plăcile de procesare ● Încărcați plăcile de amplificare ● Încărcați plăcile pentru deșeuri lichide ● Încărcați MGP Reagent (reactiv MGP) ● Reumpleți cu Specimen Diluent (diluant pentru probe) ● Reumpleți cu Lysis Reagent (reactiv de liză) ● Reumpleți cu Wash Reagent (reactiv de spălare)
3	<p>Încărcarea probelor în sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pentru fiecare flacon Roche Cell Collection Medium sau flacon cu probă PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> ○ Agitați în vortex flaconul primar timp de 10 secunde imediat înainte de a fi încărcat pe suportul de probe sau ○ Procesați într-o eprubetă secundară cobas® astfel: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agitați în vortex flaconul primar timp de 10 secunde ▪ Alicotați minimum 1 ml de probă Roche Cell Collection Medium sau de PreservCyt® într-o eprubetă secundară cobas® de 13 ml ▪ Transferați eprubeta pe stativul pentru probe ● Pentru fiecare flacon primar cu probă SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alicotați 0,5 ml de CSPB într-o eprubetă secundară cobas® de 13 ml ○ Agitați în agitator vortex flaconul primar cu probă SurePath™ timp de 10 secunde ○ Alicotați 0,5 ml de probă SurePath™ în eprubeta secundară preparată conținând 0,5 ml de CSPB și închideți-o strâns cu capac ○ Agitați fiecare eprubetă 1 secundă în agitator vortex ○ Transferați eprubetele într-o unitate de încălzire setată la 95 °C și incubați timp de 20 de minute ○ Scoateți eprubetele pe un stativ de colectare și răciți-le timp de 10 minute la temperatura ambiantă ○ Agitați fiecare eprubetă 5 secunde în agitator vortex ○ Scoateți capacul eprubetei și transferați-o pe stativ ● Încărcați rackurile pentru probe în sistem <p>Confirmați că probele au fost acceptate în sistem Sistemul le pregătește automat Comandați testele</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selectați „Roche Cell Collection Medium” pentru a comanda probe în mediu de prelevare de celule Roche ● Alegeți „PreservCyt®” pentru a comanda probe în soluție PreservCyt® ● Alegeți „SurePath™” pentru a comanda probe în lichid conservant SurePath™ care au fost supuse procedurii preanalitice definite. ● Alegeți „Self, vaginal – RCCM/PC” pentru a comanda probe vaginale autoprelevate <p>Selectați denumirea testului</p>
4	Porniți secvența de rulare alegând butonul Start processing (Pornire procesare) de pe interfața cu utilizatorul. Toate secvențele de rulare ulterioare vor porni automat dacă nu sunt amânate manual
5	Consultați și exportați rezultatele
6	<p>Scoateți eprubetele cu probe. Dacă este necesar, acoperiți cu capac toate eprubetele cu probe care îndeplinesc cerințele de volum minim pentru utilizare ulterioară.</p> <p>Curățați aparatul</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Descărcați mini stativul cu control goale ● Descărcați caseta(ele) goală(e) cu reactivi specifici testului ● Goliți sertarul plăcii de amplificare ● Eliminați deșeurile lichide <p>Eliminați deșeurile solide</p>

Efectuarea testului cobas® HPV pe sistemele cobas® 6800/8800

cobas® HPV poate fi rulat cu un volum minim necesar de probă de 1,0 ml pentru probele din Roche Cell Collection Medium și din PreservCyt®, precum și pentru probele SurePath™ care au fost supuse unei proceduri preanalitice. Procedura preanalitică este descrisă pe pagina următoare. Funcționarea instrumentului este descrisă în detaliu în Ghidul utilizatorului sistemelor cobas® 6800/8800. Figura 2 rezumă procedura.

- Este necesar să alicotați probele în eprubete secundare cobas® de 13 ml cu cod de bare pentru procesarea cu sistemele cobas® 6800/8800. Utilizați pipete cu barieră de aerosoli sau vârfuri pozitive pentru a manipula probele.
- O singură secvență de rulare poate să includă orice combinație de probe (Roche Cell Collection Medium, soluție PreservCyt® și/sau lichid conservant SurePath™), fiecare probă putând fi testată fie cu ASAP-urile HPV pentru grad ridicat de risc (HPV-HR), fie cu HPV pentru grad ridicat de risc și genotipare (HPV-GT).
- Probele trebuie procesate utilizând selecția tipului de probă din interfața cu utilizatorul (UI) a cobas® HPV, așa cum este descris în Tabelul 17.
- Sunt necesare etichete termorezistente cu coduri de bare pentru eprubetele folosite pentru probele recoltate în lichidul conservant SurePath™.
- Comenzile de testare pot fi adnotate cu ajutorul software-ului instrumentului. Consultați Ghidul utilizatorului sistemelor cobas® 6800/8800 pentru instrucțiuni de adnotare.

Tabelul 17 Selectarea tipului de probă din interfața cu utilizatorul a testului cobas® HPV

Probă	Mediu de prelevare	Procesare ca tip de probă
Probă cervicală	Roche Cell Collection Medium	Roche Cell Collection Medium (cu SW2.0) RCCM (cu SW1.4)
Probă cervicală	Soluție PreservCyt® (ThinPrep)	PreservCyt®
Probă cervicală	SurePath™ Preservative Fluid	SurePath™
Probă vaginală autoprelevată	Roche Cell Collection Medium	Self, vaginal – RCCM/PC
Probă vaginală autoprelevată	Soluție PreservCyt® (ThinPrep)	Self, vaginal – RCCM/PC

Figura 2 Procedura de testare **cobas®** HPV cu sistemele **cobas®** 6800/8800

1	<p>Conectați-vă la sistem Apăsați Start pentru a pregăti sistemul Comandați testele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selectați „RCCM” pentru a comanda probe în mediu de prelevare de celule Roche • Alegeți „PreservCyt” pentru a comanda probe în soluție PreservCyt® • Alegeți „SurePath” pentru a comanda probe în lichid conservant SurePath™ care au fost supuse procedurii preanalitice definite. • Alegeți „Self, vaginal – RCCM/PC” pentru a comanda probe vaginale autoprelevate
2	<p>Reumpleți reactivii și consumabilele conform indicațiilor sistemului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Încărcați caseta de reactivi specifici testului • Încărcați casetele de control • Încărcați vârfulurile pipetei • Încărcați plăcile de procesare • Încărcați MGP Reagent (reactiv MGP) • Încărcați plăcile de amplificare • Reumpleți cu Specimen Diluent (diluante pentru probe) • Reumpleți cu Lysis Reagent (reactiv de liză) • Reumpleți cu Wash Reagent (reactiv de spălare)
3	<p>Încărcarea probelor în sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentru fiecare flacon primar cu probă din Roche Cell Collection Medium sau din PreservCyt®: <ul style="list-style-type: none"> ○ Agitați timp de 10 secunde ○ Alicotați minimum 1 ml de probă Roche Cell Collection Medium sau de PreservCyt® într-o eprubetă secundară cobas® de 13 ml ○ Transferați eprubeta pe stativ • Pentru fiecare flacon primar cu probă SurePath™: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alicotați 0,5 ml de CSPB într-o eprubetă secundară cobas® de 13 ml ○ Agitați în agitator vortex flaconul primar cu probă SurePath™ timp de 10 secunde ○ Alicotați 0,5 ml de probă SurePath™ în eprubeta secundară preparată conținând 0,5 ml de CSPB și închideți-o strâns cu capac ○ Agitați fiecare eprubetă 1 secundă în agitator vortex ○ Transferați eprubetele într-o unitate de încălzire setată la 95 °C și incubați timp de 20 de minute ○ Scoateți eprubetele pe un stativ de colectare și răciți-le timp de 10 minute la temperatura ambiantă ○ Agitați fiecare eprubetă 5 secunde în agitator vortex ○ Scoateți capacul eprubetei și transferați-o pe stativ • Încărcați stativul pentru probe și stativele pentru vârfuluri coagulate în modulul de alimentare cu probe • Confirmați că probele au fost acceptate în modulul de transfer
4	Porniți secvența
5	Consultați și exportați rezultatele
6	<p>Scoateți eprubetele cu probe. Dacă este necesar, acoperiți cu capac toate eprubetele cu probe care îndeplinesc cerințele de volum minim pentru utilizare ulterioară. Curățați aparatul</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descărcați casetele de control goale • Goliți sertarul plăcii de amplificare • Eliminați deșeurile lichide • Eliminați deșeurile solide

Rezultate

cobas® HPV detectează și diferențiază automat 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc (HPV-HR) și/sau 12 genotipuri cu grad ridicat de risc cu tipare individuală a HPV 16 și HPV 18 simultan (HPV-GT).

Controlul calității și validitatea rezultatelor cu sistemul cobas® 5800 și cu sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară

- Un control cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] și un control cobas® HPV Positive Control [HPV (+) C] trebuie procesate cel puțin o dată la 72 de ore sau cu fiecare lot nou de kituri. Controalele pozitive și/sau negative pot fi programate mai frecvent pe baza procedurilor de laborator și/sau a regulamentelor locale.
- Rezultatele controalelor sunt prezentate în aplicația „Controls” (Controale).
- În aplicația software și/sau în raport, verificați dacă există marcaje pentru a asigura validitatea rezultatelor testelor corespunzătoare (consultați Asistența pentru utilizatori a x800 Data Manager pentru „Lista codurilor de marcaje”).
- Controalele sunt valide dacă nu apare niciun marcaj în dreptul vreunui control.
- Controalele sunt marcate ca „Valid” în coloana „Control result” (Rezultatul controlului) dacă ținta respectivă a controlului este raportată ca fiind validă. Controalele sunt marcate ca „Invalid” (Nevalid) în coloana „Control result” (Rezultatul controlului) dacă ținta respectivă a controlului este raportată ca fiind nevalidă.
- Controalele marcate ca „Invalid” prezintă un marcaj în coloana „Flags” (Marcaje). Mai multe informații privind motivul pentru care controlul este raportat ca fiind nevalid, inclusiv informațiile despre marcaje vor fi prezentate în vizualizarea detaliată.
- Dacă unul dintre controale este nevalid, este necesară repetarea testării tuturor controalelor și a tuturor probelor asociate. Validarea rezultatelor este efectuată automat de software-ul instrumentului pe baza rezultatelor controalelor.

NOTĂ: sistemul cobas® 5800 și sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 vor fi livrate cu setarea standard de procesare a unui set de controale (pozitive și negative) cu fiecare procesare, dar pot fi configurate cu o programare mai puțin frecventă de până la 72 de ore pe baza procedurilor de laborator și/sau a regulamentelor locale. Contactați inginerul de service Roche sau serviciul de asistență tehnică pentru clienți Roche pentru informații suplimentare.

Controlul calității și validitatea rezultatelor folosind sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 1.4


- Un control cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] și un control cobas® HPV Positive Control [HPV (+) C] sunt procesate pentru fiecare lot al unui tip de rezultat necesar (HPV-HR sau HPV-GT).
- În aplicația software și/sau în raport, verificați dacă există marcaje și rezultate asociate cu acestea pentru a vă asigura că lotul este valid.
- Toate marcajele sunt descrise în Asistența pentru utilizatori aferentă sistemelor cobas® 6800/8800.
- Lotul este valid dacă nu apare niciun marcaj în dreptul vreunui control. Dacă lotul este nevalid, repetați testarea pentru întregul lot.

Validarea rezultatelor este efectuată automat de aplicația software a sistemelor cobas® 6800/8800 pe baza rezultatelor controalelor.

Interpretarea rezultatelor cu sistemul cobas® 5800 și sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară


Rezultatele probelor sunt prezentate în aplicația „Results” (Rezultate) a software-ului. Exemplele de afișaj sunt indicate în Figura 3 și Figura 4.

Figura 3 Exemplu de afișaj cu rezultate cobas® HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-HR folosind sistemul cobas® 5800 și sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară

ID probă	Test	Rezultate de control	Marcaj	Status	Rezultat	Data/ora creării
PC_HPVRinv_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Invalid	
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
RCCM_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 36.52)	
SP_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
SP_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 35.44)	
SC_RCCM_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 34.61)	
SC_PC_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	

Notă: Figura se aplică pentru toate tipurile de probe. Imaginea de ansamblu a rezultatelor prezintă un marcaj sub formă de steag în cazul rezultatelor nevalide. Descrierile detaliate ale marcajelor sunt disponibile în detaliile rezultatelor.

Figura 4 Exemplu de afișaj cu rezultate **cobas®** HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-GT folosind sistemul **cobas®** 5800 și sistemele **cobas®** 6800/8800 cu versiunea software 2.0 sau ulterioară

ID probă	Test	Rezultate de control	Marcaj	Status	Rezultat	Data/ora creării
RCCM_HPVGtneg_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
RCCM_HPVGtpos_05	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)	
SP_HPVGtpos_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative	
SP_HPVGtneg_04	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
PC_HPVGtin_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid	
SC_RCCM_HPVGtneg_02	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
SC_PC_HPVGtpos_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)	

Notă: Figura se aplică pentru toate tipurile de probe. Imaginea de ansamblu a rezultatelor prezintă un marcaj sub formă de steag în cazul rezultatelor nevalide. Descrierile detaliate ale marcajelor sunt disponibile în detaliile rezultatelor.

Verificați fiecare probă în parte pentru a vedea dacă există marcaje în aplicația software și/sau în raport. Rezultatul interpretării trebuie să fie mereu după cum urmează:

- Probele asociate unor controale valide sunt afișate ca „Valid” (Valide) în coloana „Control result” (Rezultat control).
- Probele asociate cu un control eșuat sunt afișate ca „Invalid” (Nevalide) în coloana „Control result”.
- Dacă controalele asociate ale unui rezultat de probă sunt nevalide, un marcaj specific va fi adăugat la rezultatul probei după cum urmează:
 - Q05D: Eșec de validare a rezultatului din cauza unui control pozitiv nevalid.
 - Q06D: Eșec de validare a rezultatului din cauza unui control negativ nevalid.
- Valorile din coloana „Results” (Rezultate) pentru rezultatul țintă al fiecărei probe trebuie interpretate așa cum se prezintă în Tabelul 18 și Tabelul 19.
- Dacă una sau mai multe ținte de probă sunt marcate ca „Invalid” (Nevalid), aplicația software afișează un marcaj în coloana „Flags” (Marcaje). Mai multe informații privind motivul pentru care proba (probele) țintă este (sunt) raportată (raportate) ca fiind nevalidă (nevalide), inclusiv informații privind marcajul sunt prezentate în vizualizarea detaliată.
- Rezultatele nevalide pentru una sau mai multe combinații țintă sunt posibile pentru solicitarea de rezultate HPV-GT și sunt raportate în mod specific pentru fiecare țintă. Consultați instrucțiunile de retestare de mai jos pentru tipul de probă respectiv.
- Rezultatele testului trebuie interpretate numai în corelare cu informațiile disponibile din evaluările clinice și antecedentele pacientului.
- În cazul rezultatelor țintă nevalide din probele din Roche Cell Collection Medium sau din PreservCyt®, proba originală nu se retestează mai mult de două ori pentru a obține rezultate valide. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. În cazul rezultatelor țintă nevalide din probele SurePath™, proba originală ar trebui să fie retestată dacă există un volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă.

Interpretarea rezultatelor folosind sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 sau ulterioară

Exemple de afișaje pentru cobas® HPV pentru sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 sau ulterioară se găsesc în Figura 5 și Figura 6.

Figura 5 Exemplu de afișare a rezultatelor cobas® HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-HR pentru sistemele cobas® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 sau ulterioară

Test	ID probă	Valid	Marcaje	Tip de probă	Rezultat general	Ținta 1	Ținta 2	Ținta 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid		
HPV-HR	PC_HPVRinv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	NA	Invalid		
HPV-HR	PC_HPVRneg_01	NA		PreservCyt®	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_02	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_03	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRpos_01	NA		RCCM	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_RCCM_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_PC_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SP_HPVRinv_01	NA	Y40T	Surepath™	NA	Invalid		
HPV-HR	SP_HPVRneg_01	NA		Surepath™	NA	HR HPV Negative		

Notă: Coloanele „Target 2” (Țintă 2) și „Target 3” (Țintă 3) sunt rezervate pentru rezultatele HPV16 și HPV 18 cu solicitare HPV-GT, respectiv.

Figura 6 Exemplu de afișare a rezultatelor **cobas**® HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-GT pentru sistemele **cobas**® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 sau ulterioară

Test	ID probă	Valid	Marcaje	Tip de probă	Rezultat general	Ținta 1	Ținta 2	Ținta 3
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_02	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_01	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_04	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	SC_RCCM_HPVGTPos_03	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	SC_PC_HPVGTPos_05	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT	SP_HPVGTPos_06	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	SP_HPVGTPos_02	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_01	NA		PreservCyt®	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	PC_HPVGTPos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid
HPV-GT	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid

Pentru un lot valid, verificați fiecare probă pentru marcaje în sistemele **cobas**® 6800/8800 cu versiunea software 1.4 și/sau în raport. Rezultatul interpretării trebuie să fie mereu după cum urmează:

- Un lot valid poate include rezultate valide și nevalide ale probei.
- Coloanele „Valid” și „Overall Result” (Rezultat cumulat) nu se aplică (NA) rezultatelor probelor testate cu testele **cobas**® HPV și sunt marcate cu „NA”. Valorile raportate în aceste coloane **nu** afectează validitatea rezultatelor raportate în coloanele „Target Result” (Rezultatele țintă) individuale.
- Rezultatele țintă raportate pentru probe individuale sunt valide, cu excepția cazului în care sunt indicate ca „Invalid” (Nevalid) în coloana cu rezultatul țintă individual.
- Rezultatele nevalide pentru una sau mai multe combinații țintă sunt posibile pentru solicitarea de rezultate HPV-GT și sunt raportate în mod specific pentru fiecare țintă. Consultați instrucțiunile de retestare de mai jos pentru tipul de probă respectiv.
- În cazul rezultatelor țintă nevalide din probele din Roche Cell Collection Medium sau din PreservCyt®, proba originală nu se retestează mai mult de două ori pentru a obține rezultate valide. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă. În cazul rezultatelor țintă nevalide din probele SurePath™, proba originală ar trebui să fie retestată dacă există un volum suficient. Dacă rezultatele sunt încă nevalide, ar trebui să se obțină o nouă probă.

Interpretarea rezultatelor pentru sistemele cobas® 5800/6800/8800

Rezultatele și interpretarea corespunzătoare a acestora pentru detectarea doar a HR HPV (Tabelul 18) și a altor HR HPV, HPV 16 și HPV 18 (Tabelul 19) sunt afișate mai jos.

Tabelul 18 Rezultate și interpretare pentru cobas® HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-HR

Ținta 1	Ținta 2	Ținta 3	Interpretare
HR HPV Positive	<Blank>	<Blank>	Proba este pozitivă pentru ADN-ul unui tip de HPV cu grad de risc ridicat sau al unei combinații de mai multe tipuri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68.
HR HPV Negative			ADN-ul pentru tipurile HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.
HR HPV Invalid/Invalid			Rezultatul pentru tipurile HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 este nevalid.

Tabelul 19 Rezultate și interpretare pentru cobas® HPV pentru solicitarea de rezultate HPV-GT

Ținta 1	Ținta 2	Ținta 3	Interpretare
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative sau HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative sau HPV 18 Invalid/Invalid	Proba este pozitivă pentru ADN-ul unui tip de HPV cu grad de risc ridicat sau al unei combinații de mai multe tipuri: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68.
Other HR HPV Negative			Tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 au fost nedetectabile sau sub pragul prestabilit.
Other HR HPV Invalid/Invalid			Rezultatul pentru tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 este nevalid.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative sau Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative sau HPV 18 Invalid/Invalid	Proba este pozitivă pentru ADN-ul HPV tip 16.
	HPV 16 Negative		ADN-ul HPV tip 16 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.
	HPV 16 Invalid/Invalid		Rezultatul pentru tipul HPV 16 este nevalid.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative sau Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative sau HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	Proba este pozitivă pentru ADN-ul HPV tip 18.
		HPV 18 Negative	ADN-ul HPV tip 18 a fost nedetectabil sau sub pragul prestabilit.
		HPV 18 Invalid/Invalid	Rezultatul pentru tipul HPV 18 este nevalid.

Limitări procedurale

- **cobas® HPV** a fost evaluat doar pentru utilizarea în combinație cu **cobas® HPV Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** și **cobas® omni Wash Reagent** pentru utilizare cu sistemele **cobas® 5800/6800/8800**.
- **cobas® HPV** a fost validat pentru utilizarea cu probe de frotiu cervical prelevate în Roche Cell Collection Medium, soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™. Performanța analizei nu a fost validată pentru utilizare cu alte medii de prelevare și/sau alte tipuri de probe. Utilizarea altor medii de prelevare și/sau tipuri de probe poate duce la rezultate fals pozitive, fals negative sau nevalide.
- **cobas® HPV** a fost validat pentru testarea probelor vaginale prelevate cu *FLOQSwabs® pentru prelevare vaginală* și peria Evalyn Brush® care sunt apoi suspendate în Roche Cell Collection Medium sau soluție PreservCyt® după colectare. Performanța analizei nu a fost validată pentru utilizare cu alte medii de prelevare și/sau dispozitive de prelevare. Utilizarea altor medii de prelevare și/sau a altor dispozitive de prelevare poate duce la rezultate fals pozitive, fals negative sau nevalide.
- **cobas® HPV** a fost validat în vederea testării probelor de frotiu cervical prelevate în lichidul conservant SurePath™ tratate cu **cobas® Sample Prep Buffer** pentru a inversa reticulările induse matriceal ale lichidului conservant SurePath™. Prelucrarea probelor SurePath™ fără respectarea protocolului de pretratare cu **cobas® Sample Prep Buffer** sau pretratarea cu reactivi alternativi poate genera rezultate fals negative sau nevalide.
- Testul **cobas® HPV** detectează ADN-ul tipurilor cu grad ridicat de risc 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68. Testul nu detectează ADN-ul tipurilor de HPV cu grad redus de risc (de ex., 6, 11, 42, 43, 44) deoarece detectarea tipurilor de HPV cu grad redus de risc nu prezintă utilitate clinică.¹⁸
- **cobas® HPV** pentru detectarea tipurilor de papilomavirus uman 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 nu este recomandat pentru evaluarea suspiciunilor de abuz sexual și pentru alte indicații medico-legale.
- Detectarea HPV cu grad ridicat de risc depinde de numărul de copii prezente în probă și poate fi afectată de metodele de prelevare a probelor, de factori specifici pacientei, de stadiul infecției și de prezența altor substanțe interferente.
- Prevalența infecțiilor cu HPV în cadrul unei anumite populații poate afecta performanțele. Valorile predictive pozitive scad în cazul populațiilor cu prevalență redusă sau al persoanelor fără risc de infectare.
- Infecția cu HPV nu este un indicator citologic pentru leziuni scuamoase cu grad înalt (HSIL) sau pentru CIN subiacent, neimplicând, totodată, potențiala apariție a CIN2–3 sau a cancerului. Majoritatea femeilor infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV cu grad ridicat de risc nu se îmbolnăvesc de CIN2–3 sau cancer.
- Un rezultat negativ pentru HPV cu grad ridicat de risc nu exclude posibilitatea unui indicator citologic pentru HSIL sau a CIN2–3 subiacent ori a cancerului.
- Amplificarea și detectarea β-globinei sunt incluse în testul **cobas® HPV** pentru a diferenția probele HPV negative de cele fără semnal HPV din cauza masei celulare insuficiente din probă. Pentru a fi identificate drept rezultate negative valide, este obligatoriu ca toate probele HPV negative să prezinte un semnal valid pentru β-globină într-un interval predefinit.
- Fiabilitatea rezultatelor depinde de prelevarea, păstrarea și manipularea în condiții optime ale probelor.

- Adăugarea enzimei AmpErase în **cobas**® HPV master mix permite amplificarea selectivă a ADN-ului vizat; cu toate acestea, sunt necesare conformarea cu bunele practici de laborator și respectarea cu strictețe a procedurilor descrise în prezentele instrucțiuni de utilizare în vederea evitării contaminării reactivilor.
- Acest produs poate fi utilizat doar de către persoane instruite în tehnicile PCR și în utilizarea sistemelor **cobas**® 5800 și/sau **cobas**® 6800/8800.
- Din cauza diferențelor inerente între tehnologii, se recomandă ca, înainte de a trece de la o tehnologie la alta, utilizatorii să efectueze studii de corelare a metodelor în cadrul laboratoarelor lor pentru a înregistra diferențele între tehnologii. Un nivel de concordanță de sută la sută între rezultate nu se poate atinge din cauza diferențelor dintre tehnologii prezentate mai sus și a variabilității normale a testelor.
- Efectele altor variabile potențiale, cum ar fi scurgerile vaginale, utilizarea tampoanelor, dușurile etc. și variabilele de prelevare a probelor, nu au fost evaluate.
- Deși rare, mutațiile din regiunile cu grad înalt de conservare ale ADN-ului genomic al papilomavirusului uman acoperite de primerii și/sau sondele testului **cobas**® HPV pot conduce la eșecul detecției ADN-ului viral.
- Prezența inhibitorilor PCR poate genera rezultate fals negative sau nevalide.
- Produsele care conțin carbomer(i), inclusiv lubrifianți vaginali, creme vaginale și geluri vaginale, pot interfera cu testul și nu trebuie utilizate în timpul sau înainte de prelevarea probelor. Pentru detalii suplimentare consultați Rezultatele interferențelor (Tabelul 35).
- Rezultatele HPV negative nu sunt destinate să împiedice pacientele să recurgă la colposcopie.
- Rezultatele pozitive ale testelor indică prezența unuia sau a mai multor tipuri cu grad ridicat de risc, dar, deoarece pacientele ar putea prezenta infecții secundare cu alte tipuri cu grad scăzut de risc, aceasta nu exclude prezența tipurilor cu grad scăzut de risc la pacientele cu infecții mixte.
- Rezultatele testului trebuie interpretate numai în corelare cu informațiile disponibile din evaluările clinice și antecedentele pacientului.

Performanța clinică utilizând probe clinice

Au fost testate probe de la o cohortă multicentrică, prospectivă, bazată pe populație, a participantelor la un studiu conceput pentru a evalua performanța cobas® HPV pentru identificarea afecțiunilor cervicale de grad înalt (CIN2, CIN3, cancer de col uterin sau adenocarcinom *in situ* [ACIS]). Participantele la studiu au reprezentat o populație generală de screening cu evaluare histologică bazată pe grupul de analiză patologică centralizat (CPRP). Femeile eligibile au avut între 25 și 65 de ani și au fost supuse unui screening de rutină pentru depistarea cancerului de col uterin, au semnat un consimțământ informat și au îndeplinit criteriile de includere în/excludere din studiu. Au fost recoltate două probe de frotiu cervical, una în lichid conservant SurePath™ și o a doua în soluție PreservCyt®. Au fost efectuate trei teste pentru toți subiecții pentru fiecare tip de probă: Testul citologic Papanicolau, cobas® HPV pentru utilizarea cu sistemele cobas® 6800/8800 și testul cobas® 4800 HPV.

Femeile cu \geq citologie ASC-US în SurePath™ au fost invitate să fie supuse procedurii de colposcopie. În plus, toate femeile cu un rezultat de test pozitiv pentru ADN HR HPV (pozitiv prin testul cobas® 4800 HPV), precum și un subset de femei ales aleatoriu, cu citologie NILM (negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne) și ADN HR HPV negativ (prin testul cobas® 4800 HPV), au fost alese să continue cu procedura de colposcopie. Pentru a evita erorile, atât participantele la studiu, cât și colposcopiștii nu au fost informați în ceea ce privește toate testele HPV și rezultatele citologiei decât după finalizarea colposcopiei. Colposcopia a fost efectuată în conformitate cu un protocol standardizat în care s-au obținut biopsii pentru toate leziunile vizibile; s-a efectuat un chiuretaj endocervical la toate pacientele la care nu a fost vizualizată joncțiunea scuamocolumnară și s-a obținut o singură biopsie cervicală aleatorie dacă nu erau vizibile leziuni. Toate biopsiile au fost examinate de către un CPRP format din trei experți patologi, iar rezultatele discordante au fost adjudecate în conformitate cu un protocol prestabilit. Pentru fiecare tip de probă, a fost evaluată performanța clinică (sensibilitate și specificitate) a testului cobas® 4800 HPV și cobas® HPV pentru utilizarea cu sistemele cobas® 6800/8800 în raport cu rezultatele histologice CPRP. Analizele au fost efectuate de CPRP pentru acele femei cu histologie \geq CIN2. Au fost testate în total 995 de probe PreservCyt® (Tabelul 20) și 841 de probe SurePath™ (Tabelul 21) recoltate în cadrul studiului clinic cu evaluare histologică finalizată. Au existat 65 de femei cu un diagnostic histologic de \geq CIN2.

Tabelul 20 Performanța testului cobas® HPV și cobas® 4800 HPV pentru detectarea \geq CIN2 în PreservCyt®

	cobas® HPV		Test cobas® 4800 HPV	
	Estimare	IÎ 95%	Estimare	IÎ 95%
Sensibilitate	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)	93,8% (61/65)	(85,2%, 97,6%)
Specificitate	41,7% (387/929)	(38,5%, 44,9%)	43,3% (403/930)	(40,2%, 46,5%)

IÎ = interval de încredere

Tabelul 21 Performanța testului cobas® HPV și cobas® 4800 HPV pentru detectarea \geq CIN2 în SurePath™

	cobas® HPV		Test cobas® 4800 HPV	
	Estimare	IÎ 95%	Estimare	IÎ 95%
Sensibilitate	93,1% (54/58)	(83,6%, 97,3%)	94,8% (55/58)	(85,9%, 98,2%)
Specificitate	43,4% (340/783)	(40,0%, 46,9%)	33,6% (263/783)	(30,4%, 37,0%)

IÎ = interval de încredere

Concordanță între cobas® HPV în SurePath™ și PreservCyt® cu comparator compus

A fost evaluată concordanța între rezultatele cobas® HPV și un comparator compus alcătuit din rezultate ADN HPV din Qiagen Hybrid Capture 2 (hc2; sonda genotipurilor cu risc ridicat) și testul cobas® 4800 HPV. Un rezultat pozitiv atât de la testul cobas® 4800 HPV, cât și de la testele hc2 a fost definit ca fiind pozitiv pentru comparatorul compus, iar un rezultat negativ atât de la testul cobas® 4800 HPV, cât și de la hc2 a fost definit ca fiind negativ pentru comparatorul compus; probele cu rezultate discordante între cele două metode au fost considerate nedeterminate și nu au fost utilizate la calcularea concordanței pozitive, negative și globale. S-a calculat concordanța procentuală pozitivă, negativă și generală pentru fiecare tip de mediu față de comparatorul compus. Analiza datelor finale a inclus rezultatele cobas® HPV și rezultatele comparatorului compus din 2.318 probe PreservCyt® (Tabelul 22) și 1.651 de probe SurePath™ (Tabelul 23).

Tabelul 22 Concordanță între cobas® HPV și comparatorul compus (hc2 în PreservCyt® și cobas® 4800 HPV în PreservCyt®) pentru probele recoltate în PreservCyt®

Rezultat cobas® HPV	Rezultat comparator compus			Total	CPP (ÎI 95%)	CPN (ÎI 95%)	CPG (ÎI 95%)
	Pozitiv	Negativ	Nedeterminat*				
Pozitiv	195	33	67	295	98,0% (195/199) (94,9%, 99,2%)	98,3% (1966/1999) (97,7%, 98,8%)	98,3% (2161/2198) (97,7%, 98,8%)
Negativ	4	1966	53	2023			
Total	199	1999	120	2318			

ÎI = interval de încredere, CPN = concordanță procentuală negativă, CPG = concordanță procentuală globală, CPP = concordanță procentuală pozitivă
* hc2 și testul cobas® 4800 HPV nu au fost în concordanță.

Au existat trei rezultate nevalide pentru cobas® HPV.

Tabelul 23 Concordanță între cobas® HPV și comparatorul compus (hc2 în PreservCyt® și cobas® 4800 HPV în SurePath™) pentru probele recoltate în SurePath™

Rezultat cobas® HPV	Rezultat comparator compus			Total	CPP (ÎI 95%)	CPN (ÎI 95%)	CPG (ÎI 95%)
	Pozitiv	Negativ	Nedeterminat*				
Pozitiv	141	13	50	204	94,0% (141/150) (89,0%, 96,8%)	99,1% (1376/1389) (98,4%, 99,5%)	98,6% (1517/1539) (97,8%, 99,1%)
Negativ	9	1376	62	1447			
Total	150	1389	112	1651			

ÎI = interval de încredere, CPN = concordanță procentuală negativă, CPG = concordanță procentuală globală, CPP = concordanță procentuală pozitivă
* hc2 și testul cobas® 4800 HPV nu au fost în concordanță.

Evaluarea performanței non-clinice

Performanța cu probele de frotiu cervical recoltate în Roche Cell Collection Medium s-a dovedit a fi comparabilă cu cea a probelor de frotiu cervical recoltate în soluția PreservCyt®. Testarea performanței cu probele de frotiu cervical prelevate în lichid conservant SurePath™ a fost completată folosind tratamentul cu **cobas®** Sample Prep Buffer. Toate concentrațiile enumerate în următoarele studii reflectă proba SurePath™ tratată.

Echivalența sistemelor/compararea sistemelor

Echivalența sistemelor **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 și **cobas®** 8800 a fost demonstrată prin studii de performanță. Rezultatele prezentate în instrucțiunile de utilizare susțin performanțe echivalente pentru toate sistemele.

Caracteristici de performanță cheie

Limita de detecție (LoD)

LoD pentru HPV16 și HPV18 a fost evaluată folosind liniile de celule SiHa și HeLa din fundalul probelor grupate de la pacienți, cu rezultat HPV negativ, recoltate în soluția PreservCyt® și în lichidul conservant SurePath™. Liniile de celule au fost diluate la concentrațiile de mai jos, la nivelurile LoD estimate și peste acestea. Au fost testate cel puțin 24 de replici pentru fiecare nivel de linie de celule atât în soluție PreservCyt®, cât și în lichid conservant SurePath™ folosind 3 loturi de reactivi cu un număr egal de secvențe de rulare efectuat cu sistemele **cobas®** 6800 și **cobas®** 8800. LoD a fost definită ca fiind nivelul de celule HPV din proba care are rezultate pozitive la test în cel puțin 95% din timp, toate nivelurile de concentrație de mai sus prezentând rezultate pozitive în mai mult de 95% din timp.

LoD pentru SiHa a fost de 16 celule/ml atât pentru PreservCyt®, cât și pentru SurePath™; LoD pentru HeLa a fost de 16 celule/ml în PreservCyt® și de 8 celule/ml în SurePath™. Tabelul 24 până la Tabelul 25 cuprind rezultatele din lotul de reactivi având LoD cea mai conservatoare (cea mai ridicată) din analiza pentru HPV16 și HPV18 în soluția PreservCyt® și, respectiv, lichidul conservant SurePath™.

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

Tabelul 24 Nivelurile limitei de detecție pentru HPV16 (linia de celule SiHa) în soluție PreservCyt®

Concentrație SiHa (celule/ml)	Număr de rez. pozitive/probe testate	% pozitiv	Interval de încredere 95%
32	24 / 24	100%	85,8–100%
16	24 / 24	100%	85,8–100%
8	22 / 24	91,7%	73,0–100%

Tabelul 25 Nivelurile limitei de detecție pentru HPV16 (linia de celule SiHa) în lichid conservant SurePath™

Concentrație SiHa (celule/ml)	Număr de rez. pozitive/probe testate	% pozitiv	Interval de încredere 95%
32	24 / 24	100%	85,8–100%
16	23 / 24	95,8%	78,9–100%
8	21 / 24	87,5%	67,6–97,3%

Tabelul 26 Nivelurile limitei de detecție pentru HPV18 (linia de celule HeLa) în soluție PreservCyt®

Concentrație HeLa (celule/ml)	Număr de rez. pozitive/probe testate	% pozitiv	Interval de încredere 95%
32	24 / 24	100%	85,8–100%
16	24 / 24	100%	85,8–100%
8	22 / 24	91,7%	73,0–100%

Tabelul 27 Nivelurile limitei de detecție pentru HPV18 (linia de celule HeLa) în lichid conservant SurePath™

Concentrație HeLa (celule/ml)	Număr de rez. pozitive/probe testate	% pozitiv	Interval de încredere 95%
16	24 / 24	100%	85,8–100%
8	24 / 24	100%	85,8–100%
4	20 / 24	83,3%	62,6–95,3%

Domeniu larg de acoperire

Au fost testate plasmidele pentru genotipurile cu grad ridicat de risc 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 în fundalul probelor grupate de la paciente, cu rezultat HPV negativ, recoltate în soluția PreservCyt® și lichidul conservant SurePath™. Toate cele 12 genotipuri cu grad ridicat de risc testate au fost detectate de test.

Precizie

Precizia în cadrul laboratorului a fost examinată folosind un panou cu fiecare membru alcătuit fie din linii de celule HPV, fie din probe clinice pozitive HPV diluate într-un grup de matrice de probe de frotiu cervical negative recoltate în soluție PreservCyt® și un grup de matrice de probe de frotiu cervical negative recoltate în lichid conservant SurePath™.

Panoul de precizie a fost conceput pentru a include membri cu concentrații foarte scăzute, scăzute și medii de HPV (puternic negativ, < LoD, ~ LoD și > LoD), precum și probe HPV negative pentru fiecare tip de probă. Testarea a fost efectuată cu trei loturi de reactivi cobas® HPV pe două aparate. A fost efectuat un număr egal de secvențe de rulare cu sistemele cobas® 6800 și cobas® 8800 în decursul a 12 zile pentru un total de 24 de secvențe de rulare pentru fiecare membru din panou. O descriere a panourilor de precizie și a ratelor de succes observate sunt prezentate în Tabelul 28 și Tabelul 29.

Toți membrii panoului testați au prezentat ratele de succes așteptate. Analiza deviației standard și a coeficientului procentual de variație al valorilor Ct din testele valide efectuate pe membrii pozitivi ai panoului a avut ca rezultat CV total (%) care variază de la 4,32% la 6,34% pentru alt tip de HPV cu grad ridicat de risc (Tabelul 30), de la 1,09% la 4,61% pentru HPV16 (Tabelul 31) și de la 1,21% la 3,76% pentru HPV18 (Tabelul 32)

Precizia în cadrul laboratorului a fost, de asemenea, examinată folosind panouri pregătite prin adăugarea de linii celulare SiHa și HeLa într-un fundal de probe grupate de la paciente, cu rezultat HPV negativ, recoltate în Roche Cell Collection Medium la nivelul și peste nivelul LoD. Testarea panourilor preparate în mediu de prelevare de celule Roche au demonstrat precizie comparabilă cu cea a panourilor preparate în soluție PreservCyt®.

Tabelul 28 Rezumatul preciziei în cadrul laboratorului în soluție PreservCyt®

Nivel panou	Rată de succes așteptată	Sursă țintă	Concentrație HPV	Canal țintă	N testate	N pozitive	Rată de succes	ÎI 95%	
								LL	UL
Negativ	0%	N/A	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativ	0%	N/A		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativ	0%	N/A		HPV18	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică		HPV18	72	5	7%	2%	15%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	30	42%	30%	54%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	HPV16	71	33	47%	35%	59%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	HPV18	72	49	68%	56%	79%
< 1 × LoD	20–80%	Linie de celule SiHa	4,8 celule/ml	HPV16	72	44	61%	49%	72%
< 1 × LoD	20–80%	Linie de celule HeLa	4,8 celule/ml	HPV18	72	49	68%	56%	79%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linie de celule SiHa	16 celule/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linie de celule HeLa	16 celule/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linie de celule SiHa	48 celule/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linie de celule HeLa	48 celule/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%

CI = interval de încredere, LL = limită inferioară, UL = limită superioară

Tabelul 29 Rezumatul preciziei în cadrul laboratorului în lichid conservant SurePath™

Nivel panou	Rată de succes așteptată	Sursă țintă	Concentrație HPV	Canal țintă	N testate	N pozitive	Rată de succes	Î 95%	
								LL	UL
Negativ	0%	N/A	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Negativ	0%	N/A		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Negativ	0%	N/A		HPV18	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică		HPV16	72	0	0%	0%	5%
Puternic negativ	≤ 5%	Probă clinică		HPV18	72	0	0%	0%	5%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	64	89%	79%	95%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	HPV16	72	11	15%	8%	26%
< 1 × LoD	< 95%	Probă clinică	N/A	HPV18	72	36	50%	38%	62%
< 1 × LoD	20–80%	Linie de celule SiHa	4,8 celule/ml	HPV16	72	55	76%	65%	86%
< 1 × LoD	20–80%	Linie de celule HeLa	2,4 celule/ml	HPV18	72	47	65%	53%	76%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linie de celule SiHa	16 celule/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
~ 1 × LoD	≥ 95%	Linie de celule HeLa	8 celule/ml	HPV18	72	70	97%	90%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Probă clinică	N/A	Other HR HPV	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linie de celule SiHa	48 celule/ml	HPV16	72	72	100%	95%	100%
> 1 × LoD	≥ 99%	Linie de celule HeLa	24 celule/ml	HPV18	72	72	100%	95%	100%

CI = interval de încredere, LL = limită inferioară, UL = limită superioară

Tabelul 30 Media generală, deviațiile standard și coeficienții de variație (%) pentru pragul ciclului - alt tip de HPV cu grad ridicat de risc

			Efect aleatoriu															
			Zi		Instrument		Operator		Lot		Între secvențe de rulare		În cadrul aceleiași rulări		Rezidual		Total	
Nivel	Rată de succes	Ct mediu	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Probe cervicale prelevate în soluție PreservCyt®																		
< LoD	41,7%	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100%	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100%	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
Probe cervicale prelevate în lichid conservant SurePath™																		
< LoD	88,9%	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100%	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100%	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

Tabelul 31 Media generală, deviațiile standard și coeficienții de variație (%) pentru pragul ciclului - HPV16

			Efect aleatoriu															
			Zi		Instrument		Operator		Lot		Între secvențe de rulare		În cadrul aceleiași rulări		Rezidual		Total	
Nivel	Rată de succes	Ct mediu	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Probe cervicale prelevate în soluție PreservCyt®																		
< LoD	46,5%	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1%	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100%	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100%	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
Probe cervicale prelevate în lichid conservant SurePath™																		
< LoD	15,3%	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4%	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100%	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100%	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

Tabelul 32 Media generală, deviațiile standard și coeficienții de variație (%) pentru pragul ciclului - HPV18

			Efect aleatoriu															
			Zi		Instrument		Operator		Lot		Între secvențe de rulare		În cadrul aceleiași rulări		Rezidual		Total	
Nivel	Rată de succes	Ct mediu	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Probe cervicale prelevate în soluție PreservCyt®																		
< LoD	68,1%	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1%	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100%	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100%	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
Probe cervicale prelevate în lichid conservant SurePath™																		
< LoD	50,0%	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3%	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2%	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100%	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

Specificitate analitică/reactivitate încrucișată

Pentru determinarea specificității analitice a testului cobas® HPV s-a analizat un panou de bacterii, fungi și virusuri, inclusiv cu prezență obișnuită în tractul urogenital feminin, precum și de tipuri de papilomavirus uman clasificate cu grad de risc redus sau nedeterminat. Microorganismele enumerate în Tabelul 33 au fost adăugate la concentrații de aproximativ 1×10^6 unități*/ml pentru bacterii și aproximativ 1×10^5 unități*/ml pentru virusuri în grupuri de probe de frotiu cervical HPV negative în soluție PreservCyt® și în lichid conservant SurePath™. Testarea a fost efectuată cu fiecare microorganism potențial interferent, singur, precum și cu fiecare microorganism amestecat cu linii de celule SiHa (HPV16) și HeLa (HPV18) la aproximativ $3 \times \text{LoD}$. Rezultatele au indicat faptul că niciunul dintre aceste microorganisme nu a interferat cu detectarea ADN-ului HPV16 și HPV18 și nu a produs rezultate fals pozitive în proba HPV negativă.

* Toate bacteriile au fost cuantificate ca unități formatoare de colonii (CFU), cu excepția *Chlamydomphila psittaci*, care a fost cuantificată drept corpuscul elementar (EB). Toate virusurile au fost cuantificate ca unități/ml conform determinării efectuate cu analiza de diluare a punctului final TCID₅₀, cu excepția virusului Epstein Barr, care a fost cuantificat în copii/ml. *Trichomonas vaginalis* a fost cuantificat drept celule/ml.

Tabelul 33 Microorganisme testate pentru specificitate analitică/reactivitate încrucișată

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

Interferență

Efectele substanțelor endogene și exogene care pot fi prezente în probele de frotiu cervical au fost testate pentru a se stabili dacă există interferențe potențiale. Toate testele pentru stabilirea interferenței au fost efectuate cu fiecare substanță cu potențial de interferență în parte, precum și cu substanța amestecată cu liniile celulare SiHa (HPV16) și HeLa (HPV18) la o concentrație de aproximativ $3 \times \text{LoD}$ în grupuri de probe de frotiu cervical HPV negative în Roche Cell Collection Medium, în soluția PreservCyt® și în lichidul conservant SurePath™.

Substanțele endogene testate au fost mucus cervical, celule mononucleare din sânge periferic și sânge integral. Nivelurile de substanțe endogene tolerate de analiză pentru tipurile de probe sunt prezentate în Tabelul 34. Testarea substanțelor exogene a inclus 17 produse de igienă feminină fără prescripție medicală (OTC) și produse pe bază de prescripție medicală enumerate în Tabelul 35. Dintre produsele de igienă feminină fără prescripție medicală și produsele pe bază de prescripție medicală testate, gelul metronidazol, Replens™, gelul vaginal pentru eliminarea mirosurilor RepHresh™ și RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit au produs rezultate fals negative. Aceste produse conțin carbomer(i). S-a demonstrat că produsele care conțin carbomer(i) generează rezultate fals negative și nevalide. Tabelul 35 nu se dorește a fi o listă cuprinzătoare a produselor care conțin carbomeri.

Interferența potențială cauzată de prezența acidului acetic glacial a fost, de asemenea, testată în probe grupate de frotiu cervical cu rezultat HPV pozitiv și HPV negativ, recoltate în Roche Cell Collection Medium și soluția PreservCyt®. Concentrațiile de până la și inclusiv 5% (v/v) de acid acetic glacial au fost tolerate de test.

Tabelul 34 Rezumatul concentrațiilor de substanțe endogene care nu au interferat cu performanța

Substanță endogenă	Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Mucus	Prezență*	Prezență*	Prezență*
Celule mononucleare din sângele periferic (PBMC-uri drept celule/ml)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Sânge integral (% v/v)	10%	10%	10%

* Prezența se referă la cantitatea de mucus cervical îndepărtat în mod normal din colul uterin anterior prelevării de probe.

Tabelul 35 Lista de substanțe testate pentru interferență în probele de frotiu cervical

Denumire de produs	
Cremă vaginală cu clindamicină fosfat	Supozitoare Norforms®
CVS Tioconazol 1 (Equate™ tioconazol 1)	Cremă vaginală Premarin®
Cremă anti-mâncărime Equate™ Vagicaire Anti-Itch Cream	Cremă hidratantă vaginală de lungă durată Replens™ Long-Lasting Vaginal Moisturizer*
Cremă Estrace®	Gel vaginal pentru eliminarea mirosurilor RepHresh™*
K-Y® Ultra Gel	RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit*
Gel vaginal cu metronidazol*	Spray deodorant feminin Summer's Eve® Feminine Deodorant Spray
Pachet combinat de antifungice vaginale Monistat® 3 Vaginal Antifungal Combination Pack	VCF® — spumă contraceptivă vaginală
Cremă pentru calmarea mâncării Monistat® Complete Care Itch Relief Cream	Yeast Gard Advanced®
Gyne-Lotrimin® 7	Acid acetic glacial**

* Gelul vaginal metronidazol, Replens™, gelul vaginal pentru eliminarea mirosurilor RepHresh™ și RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit au prezentat interferențe la niveluri care pot fi potențial prezente în probe clinice.

** Concentrațiile de acid acetic glacial $\leq 5\%$ (v/v) nu au prezentat interferență. Testarea cu acid acetic glacial a fost efectuată în cazul probelor de frotiu cervical recoltate doar în soluție PreservCyt®.

Contaminare încrucișată

Au fost efectuate studii pentru a evalua potențiala contaminare încrucișată cu sistemele cobas® 6800/8800 utilizând cobas® HPV. În acest studiu de performanță, rata de contaminare încrucișată între probe a cobas® HPV a fost determinată ca fiind 0,139% (1/719) atunci când au fost testate alternativ probe foarte pozitive reprezentând peste 95% din probele pozitive din populația aferentă utilizării preconizate cu probe negative pe parcursul mai multor secvențe de rulare. Contaminarea încrucișată între secvențele de rulare a fost determinată ca fiind 0% (0/470). Testarea a fost efectuată folosind probe pregătite în Roche Cell Collection Medium, soluția PreservCyt® și lichidul conservant SurePath™.

Eșec la nivelul întregului sistem

Probele testate în studiul de eșec la nivelul întregului sistem au fost probe grupate în probe clinice de frotiu cervical negative pentru HPV recoltate în Roche Cell Collection Medium, soluție PreservCyt® și lichid conservant SurePath™. La fiecare grup de probe clinice s-au adăugat celule SiHa (HPV16) și celule HeLa (HPV18) la o concentrație de aproximativ $3 \times \text{LoD}$ pentru fiecare tip de probă. Rezultatele acestui studiu au stabilit faptul că rata de succes a fost de peste 99% în cazul Roche Cell Collection Medium, al soluției PreservCyt® și al lichidului conservant SurePath™.

Corelarea metodei

Performanța testului **cobas**® HPV a fost comparată cu cea a testului **cobas**® 4800 HPV folosind probe de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt® și probe de frotiu cervical recoltate în lichid conservant SurePath™. Toate probele SurePath™ au fost tratate cu **cobas**® Sample Prep Buffer în conformitate cu metoda preanalitică definită pentru fiecare test.

Au fost testate în total 6.961 de probe de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt® și 5.755 de probe de frotiu cervical recoltate în lichid conservant SurePath™ pentru această analiză de corelare.

Rezultatele corelării și concordanțele procentuale pozitive, negative și globale calculate, împreună cu intervalele de încredere de 95% sunt prezentate în Tabelul 36 pentru probele PreservCyt® și Tabelul 37 pentru probele SurePath™. Au existat 397 de probe discordante pentru HPV cu grad ridicat de risc pentru cele două tipuri de probe, combinate; dintre care 212 au fost pozitive cu **cobas**® HPV și 185 au fost pozitive cu testul **cobas**® 4800 HPV.

Tabelul 36 Corelație între **cobas**® HPV și testul **cobas**® 4800 HPV pentru probele de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt®

		Test cobas ® 4800 HPV — rezultat 14 HR		Total
		Pozitiv	Negativ	
Test cobas ® HPV — rezultat 14 HR	Pozitiv	834	146	980
	Negativ	57	5924	5981
Total		891	6070	6961

Rezultat (%)		Interval de încredere 95%	
Concordanță procentuală pozitivă (CPP)	93,6%	91,8–95,0%	
Concordanță procentuală negativă (CPN)	97,6%	97,2–98,0%	
Concordanță procentuală globală	97,1%	96,7–97,5%	

Concordanțele pentru detecția HPV16/HPV18 între **cobas**® HPV și testul **cobas**® 4800 HPV sunt (estimativ și interval de încredere de 95%): CPP: 99,5% (97,2–99,9%), CPN: 98,6% (98,2–98,8%) și CPG: 98,6% (98,3%–98,8%).

Tabelul 37 Corelație între **cobas**® HPV și testul **cobas**® 4800 HPV pentru probele de frotiu cervical recoltate în lichid conservant SurePath™

		Test cobas ® 4800 HPV — rezultat 14 HR		Total
		Pozitiv	Negativ	
Test cobas ® HPV — rezultat 14 HR	Pozitiv	701	66	767
	Negativ	128	4860	4988
Total		829	4926	5755

Rezultat (%)		Interval de încredere 95%	
Concordanță procentuală pozitivă (CPP)	84,6%	81,9–86,9%	
Concordanță procentuală negativă (CPN)	98,7%	98,3–98,9%	
Concordanță procentuală globală	96,6%	96,1–97,1%	

Concordanțele pentru detecția HPV16/HPV18 între **cobas**® HPV și testul **cobas**® 4800 HPV sunt (estimativ și interval de încredere de 95%): CPP: 97,7% (94,3–99,1%), CPN: 99,0% (98,7–99,3%) și CPG: 99,0% (98,7%–99,2%).

Compararea performanțelor testului cu Roche Cell Collection Medium și soluția PreservCyt®

A fost efectuată o comparație a rezultatelor cobas® HPV pentru probele de frotiu cervical în Roche Cell Collection Medium și probele de frotiu cervical în soluția PreservCyt®. Probele de frotiu cervical au fost co-prelevate de la aceiași subiecți, așezate în Roche Cell Collection Medium sau în soluția PreservCyt® în ordine randomizată și au fost testate. Probele pozitive pentru oricare dintre cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test (HPV-HR) au fost considerate pozitive; probele cu rezultate negative pentru toate cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test au fost considerate negative.

Performanța testului cobas® HPV cu Roche Cell Collection Medium și soluția PreservCyt® a fost comparată folosind testul celor două probe cu privire la proporții. Intervalele de încredere de 95% pentru diferența de proporții (Roche Cell Collection Medium — soluție PreservCyt®) atât pentru probe HPV pozitive, cât și pentru probe HPV negative au inclus „0”, ceea ce a confirmat faptul că rezultatele pentru probele de frotiu cervical recoltate în Roche Cell Collection Medium nu au fost diferite din punct de vedere statistic față de rezultatele pentru probele de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt®. (Tabelul 38).

Tabelul 38 Testul celor două probe pentru proporții în cazul probelor de frotiu cervical recoltate în Roche Cell Collection Medium și al probelor de frotiu cervical recoltate în soluție PreservCyt®

Cantitate	14 HPV-HR pozitiv	14 HPV-HR negativ	Total
Total %			
Coloană %			
Rând %			
Roche Cell Collection Medium (RCCM)	490	993	1483
	16,57	33,58	50,15
	49,80	50,33	
	33,04	66,96	
PreservCyt® Solution (PCYT)	494	980	1474
	16,71	33,14	49,85
	50,20	49,67	
	33,51	66,49	
Total	984	1973	2957
	33,28	66,72	

Testul celor două probe pentru proporții	Diferența de proporții	Limita de încredere inferioară 95%	Limita de încredere superioară 95%
P(14 HR HPV pozitiv RCCM)-P(14 HR HPV pozitiv PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(14 HR HPV negativ RCCM)-P(14 HR HPV negativ PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676

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

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

Fiecare femeie și-a prelevat, mai întâi, proba folosind un FLOQSwab® #552C.80 (Copan, Italia), care a fost suspendată în Roche Cell Collection Medium sau în soluție PreservCyt® după prelevare. O a doua probă a fost prelevată de către clinician pe durata aceluiași consult folosind protocolul standardului de îngrijire; proba prelevată de clinician a fost suspendată în același tip de mediu ca proba autoprelevată.

Rata rezultatelor nevalide pentru rezultatele probelor autoprelevate și pentru cele prelevate de către clinician a fost de 4,7% și, respectiv, 0,4%. Un total de 706 de perechi de rezultate valide au fost utilizate pentru analiza de corelare. Probele pozitive pentru oricare dintre cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test (HPV-HR) au fost considerate pozitive; probele cu rezultate negative pentru toate cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test au fost considerate negative.

Rezultatele corelării și concordanțele procentuale pozitive, negative și globale calculate, împreună cu intervalele de încredere de 95% sunt prezentate în Tabelul 39.

Tabelul 39 Corelarea rezultatelor pentru probe vaginale autoprelevate cu FLOQSwab® 552C.80 și probele de frotiu cervical prelevate de către clinician

		Probă de frotiu cervical prelevată de clinician		Total
		Rezultat 14 HR		
Probă vaginală autoprelevată cu FLOQSwab® #552C.80 Rezultat 14 HR		Pozitiv	Negativ	
				165
		Negativ	472	498
		26		
Total		191	515	706

	Rezultat (%)	Interval de încredere 95%
Concordanță procentuală pozitivă (CPP)	86,4%	80,8–90,5%
Concordanță procentuală negativă (CPN)	91,7%	88,9–93,7%
Concordanță procentuală globală	90,2%	87,8–92,2%

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

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

Fiecare femeie și-a prelevat, mai întâi, proba folosind o perie Evalyn® Brush (Rovers, Țările de Jos), care a fost suspendată în Roche Cell Collection Medium sau în soluție PreservCyt® după prelevare. O a doua probă a fost prelevată de către clinician pe durata aceluiași consult folosind protocolul standardului de îngrijire; proba prelevată de clinician a fost suspendată în același tip de mediu ca proba autoprelevată.

Rata rezultatelor nevalide pentru rezultatele probelor autoprelevate și pentru cele prelevate de către clinician a fost de 4,7% și, respectiv, 0,4%. Un total de 744 de perechi de rezultate valide au fost utilizate pentru analiza de corelare. Probele pozitive pentru oricare dintre cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test (HPV-HR) au fost considerate pozitive; probele cu rezultate negative pentru toate cele 14 genotipuri HPV cu grad ridicat de risc detectate de test au fost considerate negative.

Rezultatele corelării și concordanțele procentuale pozitive, negative și globale calculate, împreună cu intervalele de încredere de 95% sunt prezentate în Tabelul 40.

Tabelul 40 Corelarea rezultatelor pentru probe vaginale autoprelevate folosind peria Evalyn® Brush și probele de frotiu cervical prelevate de către clinician

		Probă de frotiu cervical prelevată de clinician		Total
		Rezultat 14 HR		
Probă vaginală autoprelevată cu peria Evalyn® Brush Rezultat 14 HR		Pozitiv	Negativ	
				204
		24	466	490
Total		228	516	744

	Rezultat (%)	Interval de încredere 95%
Concordanță procentuală pozitivă (CPP)	89,5%	84,8–92,9%
Concordanță procentuală negativă (CPN)	90,3%	87,4–92,6%
Concordanță procentuală globală	90,1%	87,7–92,0%

Informații suplimentare

Caracteristici cheie ale analizei

Tipuri de probe

- Probă cervicală prelevată în Roche Cell Collection Medium
- Probă cervicală prelevată în soluție PreservCyt®
- Probă cervicală prelevată în lichid conservant SurePath™
- Probă vaginală autoprelevată în Roche Cell Collection Medium
- Probă vaginală autoprelevată în soluție PreservCyt®

Cantitate de probă procesată

- $\geq 1.000 \mu\text{l}$ necesari în eprubeta cu probe pentru probele din Roche Cell Collection Medium, aparatul procesează 400 μl
- $\geq 1.000 \mu\text{l}$ necesari în eprubeta cu probe pentru probele PreservCyt®, aparatul procesează 400 μl
- 1.000 μl necesari în eprubeta cu probe pentru probe SurePath™ tratate cu cobas® Sample Prep Buffer, aparatul procesează 400 μl
- Cu sistemul cobas® 5800, sunt necesari $\geq 3.000 \mu\text{l}$ pentru probele Roche Cell Collection Medium în flacoane primare, instrumentul procesează 400 μl
- Cu sistemul cobas® 5800, sunt necesari $\geq 3.000 \mu\text{l}$ pentru probele PreservCyt® în flacoane primare, instrumentul procesează 400 μl





















































Durata testului

- < 3,5 ore pentru primul rezultat

Simboluri

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

Tabelul 41 Simboluri utilizate pe etichetele produselor de diagnostic Roche PCR

 Vârsta sau data nașterii	 Dispozitiv nedestinat testării în proximitatea pacientului	 Copii UI per reacție PCR, utilizați Unitățile Internaționale (UI) QS per reacție PCR pentru calcularea rezultatelor.
 Software auxiliar	 Dispozitiv nedestinat autotestării	 Număr de serie
 Interval atribuit (copii/ml)	 Distribuitor <i>(Notă: Țara/regiunea aplicabilă poate fi indicată sub simbol.)</i>	 Centru
 Interval atribuit (UI/ml)	 A nu se reutiliza	 Procedură standard
 Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană	 Feminin	 Sterilizat cu oxid de etilenă
 Fișa de date cu coduri de bare	 Exclusiv pentru evaluarea performanței IVD	 A se păstra la întuneric
 Codul lotului	 Cod articol internațional (Global Trade Item Number)	 Limită de temperatură
 Riscuri biologice	 Importator	 Fișier de definire a testului
 Număr de catalog	 Dispozitiv medical de diagnostic <i>in vitro</i>	 Cu această parte în sus
 Marcajul de conformitate CE; acest dispozitiv este conform cu cerințele aplicabile pentru marcajul CE aferent unui dispozitiv medical destinat diagnosticării <i>in vitro</i> .	 Limita inferioară a intervalului atribuit	 Procedură ultrasensibilă
 Data colectării	 Masculin	 Identificator unic dispozitiv
 Consultați instrucțiunile de utilizare	 Producător	 Limita superioară a intervalului atribuit
 Conține o cantitate suficientă pentru <n> teste	 Control negativ	 Linie de umplere urină
 Conținut kit	 Nesteril	 Pentru SUA: Atenție: Legea federală permite vânzarea acestui dispozitiv numai de către sau la comanda unui medic.
 Control	 Nume pacient	 Folosiți până la data de
 Data fabricării	 Număr pacient	
 Dispozitiv destinat testării în proximitatea pacientului	 Dezlipiți aici	
 Dispozitiv de autotestare	 Control pozitiv	
	 Copii QS per reacție PCR, utilizați copii QS per reacție PCR pentru calcularea rezultatelor.	

Asistență tehnică

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

Producător și importator

Tabelul 42 Producător și importator



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

Fabricat în SUA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Mărci comerciale și brevete

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referințe

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

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

Versiune document

Informații versiune document	
Doc Rev. 3.0 12/2024	<p>S-au adăugat informații despre versiunea software 2.0 a sistemului pentru sistemele cobas® 6800/8800.</p> <p>S-a actualizat afișarea exemplelor de rezultate pe sistemele cobas® 6800/8800 cu versiune software 1.4.</p> <p>S-au eliminat numerele de componente (P/N) ale consumabilelor, se face trimitere la informații detaliate despre consumabile în Asistența pentru utilizatori aferentă sistemului cobas® 5800 și cea aferentă sistemelor cobas® 6800/8800.</p> <p>A fost eliminat simbolul Rx Only de pe prima pagină.</p> <p>A fost actualizată pagina cu simbolurile armonizate.</p> <p>A fost actualizată declarația autorității competente.</p> <p>Contactați reprezentantul local Roche dacă aveți orice fel de întrebări.</p>

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