

Protocol Ingangscontrole kritische HPV reagentia

Baarmoederhalskanker screening

Versie 4.0

Eigenaar

: Rob Schuurman

1. Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Doel van het Protocol	3
3. Doelgroep en toepassingsgebied	3
4. Relevante begrippen en afkortingen	4
5. Materiaal en Methode	4
5.1 Benodigde materialen	4
5.2 Methode	4
6. Werkwijze	4
6.1 Uitvoeren ingangscontrolle kritische HPV reagentia	5
6.2 Uitslagverwerking	5
6.3 Acceptatiecriteria	6
7. Rapportage	6
8. Verantwoordelijkheden en bevoegdheden	6
9. Naslagwerk en referenties	7
10. Historie en revisiebeleid	7
11. Bijlagen	8
11.1 Bijlage 1 hrHPV verificatiepanel	8
11.2 Bijlage 2 Rek- en plaatindeling jaarlijkse batchwisseling	8
11.3 Bijlage 3 Registratieformulier jaarlijkse batchwisseling	9

1. Inleiding

Onderdeel van het kwaliteitscontrole programma van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is het uitvoeren van een ingangscntrole op nieuwe batches kritische reagentia van de HPV-test.

Ten behoeve van de uitvoering van het bevolkingsonderzoek worden door de leverancier batches van de kritische reagentia gealloceerd met een omvang van één jaar. Jaarlijks vindt er een (gelijktijdige) batchwisseling van alle reagentia plaats (jaarlijkse batchwisseling). Leverancier houdt daartoe een overzicht bij van de voorraden met kritische reagentia en signaleert de noodzaak tot batchwisseling aan FSB. De Landelijke Referentiefunctionaris HPV (LRH) informeert de screeningslaboratoria over het voornemen tot batchwisseling.

Voorafgaand aan de jaarlijkse batchwisseling levert leverancier een proefset vanuit nieuwe productiebatches aan de vijf screeningslaboratoria. Een proefset bestaat uit vijf doosjes met reagentia (één doosje per kritisch reagens) voor in totaal 10 runs. De leveringen van proefsets door leverancier zijn duidelijk herkenbaar als een levering van proefsets, door een extra referentie (PROEFSET) op pakbon en stickers van de omverpakkingen.

De screeningslaboratoria voeren op de proefset een ingangscntrole uit, conform de werkwijze in dit protocol. Indien aan de acceptatiecriteria wordt voldaan, worden de nieuwe productiebatches vrijgegeven en gealloceerd ten behoeve van het bevolkingsonderzoek. Indien niet aan de acceptatiecriteria wordt voldaan, levert leverancier een nieuwe proefset uit andere (nieuwe) productiebatches.

Daarnaast kan het voorkomen dat een tussentijdse batchwisseling noodzakelijk is (bijvoorbeeld als gevolg van een incident of recall). In dat geval wordt alleen de batch gewisseld van het kritische reagens waarin het probleem is geconstateerd. Ook bij tussentijdse batchwisselingen voeren de screeningslaboratoria een ingangscntrole uit, conform de werkwijze in dit protocol.

2. Doel van het Protocol

Dit landelijk protocol beschrijft de opzet en uitvoering van de ingangscntrole van kritische reagentia ten behoeve van het uitvoeren van de HPV-analyse in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Met dit landelijke protocol wordt bewerkstelligd dat de ingangscntrole van kritische HPV reagentia binnen de vijf screeningslaboratoria uniform wordt uitgevoerd.

3. Doelgroep en toepassingsgebied

Dit protocol is relevant voor de bevoegde medewerkers van de screeningslaboratoria, betrokken bij de uitvoering van de HPV-analyse in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Het protocol is van toepassing op nieuwe batches (lotnummers) van kritische HPV reagentia voordat deze in gebruik worden genomen. Op basis van de resultaten van de ingangscntrole wordt vastgesteld of de nieuwe batch aan de acceptatiecriteria voldoet en kan wordt vrijgegeven voor gebruik in het bevolkingsonderzoek.

4. Relevante begrippen en afkortingen

BMHK	=	Baarmoederhalskanker
BVO	=	Bevolkingsonderzoek
FSB	=	Facilitaire Samenwerking Bevolkingsonderzoeken
HPV	=	Humaan Papillomavirus
hrHPV	=	Hoog-risicotypen van het Humaan Papillomavirus
LRH	=	Landelijke referentiefunctionaris HPV
RIVM	=	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

5. Materiaal en Methode

5.1 Benodigde materialen

- hrHPV verificatiepanel (bijlage 1)
- kritische HPV reagentia (tabel 1)
- reagentia van het in gebruikzijnde lotnummer
- reagentia van het vrij te geven lotnummer (nieuw)
- disposables HPV-test
- ScreenIT barcodestickers

Productnummer	Reagens
Gegevens kit	

Tabel 1 Proefset kritische HPV reagentia

5.2 Methode

De ingangscontrole wordt uitgevoerd door HPV-medewerkers van alle screeningslaboratoria uitgevoerd (datum wordt tijdig doorgegeven door LRH). Elk laboratorium ontvangt een proef-zending van de vrij te geven batch, bestaande uit 1 (deel)kit van het nieuwe lotnummer waarop de ingangscontrole uitgevoerd dient te worden. De ingangscontrole wordt door elk laboratorium in 2-voud uitgevoerd op 1 van de aanwezige HPV-analyse systemen. De eerste run wordt uitgevoerd met de in gebruik zijn de batch kritische reagentia; de tweede run wordt uitgevoerd met de nieuwe batch kritische reagentia.

Indien er meerdere kritische reagentia vervangen worden (jaarlijkse batchwisseling), dan wordt de ingangscontrole uitgevoerd op basis van de combinatie van alle nieuwe kritische reagentia tezamen (de beoogde nieuwe situatie).

De werking van de nieuwe reagentia ten opzichte de referentieset wordt vergeleken op basis van analytische prestaties.

6. Werkwijze

6.1 Uitvoeren ingangscontrolle kritische HPV reagentia

Het uitvoeren van deze ingangscontrolle vindt plaats indien er een nieuwe batch kritisch HPV reagentia getest moet worden of indien er een tussentijdse wisseling van een van de vijf reagentia moet plaatsvinden. Bij een tussentijdse test zal in de tweede run de huidige reagentia gebruikt worden waarbij het te wisselen onderdeel wordt gebruikt in plaats van het huidige onderdeel.

Vorbereiden ingangscontrolle

- Bereid de ingangscontrolle run voor conform de rek indeling en plaat indeling in bijlage 2.
- Ontdooi (indien nodig) en vortex de verificatiepanels conform de specificaties van de leverancier.
- Print 24 ScreenIT barcodestickers met een Q-nummer in een aaneensluitende nummerreeks, conform de landelijke handleiding ScreenIT - laboratorium.
- Voorzie 24 VV panel buizen van een barcodesticker.
- Zet de positieve en de negatieve controle van de ingebruikzijnde en de nieuwe batch klaar voor gebruik.
- Registreer de nummers van de barcodestickers op het registratieformulier in bijlage 3 (excel format).
- Plaats de buizen in het rek volgens het overzicht in bijlage 2.1.

Uitvoeren ingangscontrolle

- De ingangscontrolle wordt in elk laboratorium uitgevoerd op een enkelvoudig HPV analyse systeem, bestaande uit een monstervorbereider en een analyzer.
- Een run is een HPV-analyse die wordt uitgevoerd conform de handleiding van de leverancier.
- Er worden twee runs gedraaid een met de huidige kritische reagentia en een tweede met de nieuwe kritische reagentia.

Eerste run;

- Voor de 1ste run wordt de huidige (in gebruik zijnde) batches van de 5 kritische reagentia en de eerste 12 VV panel buizen gebruikt.
- De rekken met de controle samples worden (zonder doppen) rechtstreeks in de monstervorbereider.
- Vervolgens wordt op het systeem een run uitgevoerd waarbij alle samples als 'genotypering' worden geanalyseerd.
- Gooi, na deze eerste run, de buizen van het verificatiepanel weg.

Tweede run;

- Voor het inzetten van de 2de run worden de nieuwe batches van de 5 kritische reagentia en de laatste 12 VV panel buizen gebruikt. Bij een tussentijdse test zie bovenstaande
- Plaats het rek met de controle samples (zonder doppen) weer rechtstreeks in de monstervorbereider van hetzelfde systeem.
- Vervolgens wordt op het systeem een run uitgevoerd waarbij alle samples als 'genotypering' worden geanalyseerd.
- Gooi, na deze tweede run, de buizen van het verificatiepanel weg.

Note! Van beide runs (run 1 en run 2) is voor de ingangscontrolle een valid run nodig. Indien er een failed (aborted) of invalid (R20) run optreedt, dient de betreffende run herhaald te worden.

6.2 Uitslagverwerking

- Bij de verwerking van de uitslagen worden beide runs op de dag van de ingangscontrolle in de software van de HPV-apparatuur geaccepteerd.

- **Wacht enkele minuten met het accepteren van de resultaten in de analyse software nadat de run is voltooid. De analyse software heeft deze tijd nodig om een resultexport met ruwe data aan te maken.**
- Bij de verwerking van de resultaten van de ingangscontrolle worden de uitslagen niet naar ScreenIT verstuurd.
- Het laboratorium registreert de benodigde gegevens op het registratieformulier in bijlage 3. Hiervoor is een apart excel invulformulier beschikbaar gesteld.
- Het laboratorium stuurt het ingevulde registratieformulier zo spoedig mogelijk (bij voorkeur dezelfde dag) op naar kwakeitsborgingbmhk@bomw.nl t.a.v. Karlien van der Wees met een cc aan Rob Schuurman (R.Schuurman-1@umcutrecht.nl).

6.3 Acceptatiecriteria

De Ct waarden, van zowel het HPV signaal als het beta globine signaal, gegenereerd met de nieuwe reagentia worden vergeleken met de referentieset. De referentieset bestaat uit Ct waarden, eerder gegenereerd met de in gebruik zijnde batches kritische reagentia en het in gebruik zijnde verificatiepaneel, waarvan de spreiding en SD bekend is. De vastgestelde waarden voor de referentieset staan vermeld in de vigerende versie van de landelijke datasheet Referentieset.

De nieuwe batch wordt geaccepteerd als voor elk van de samples uit het verificatiepaneel:

- de CV in de Ct waarden van de duplo's binnen een laboratorium $<7.5\%$ bedraagt, en
- de CV in de Ct waarden van de duplo's tussen de laboratoria $<7.5\%$ bedraagt, en
- de gemiddelde Ct waarde van de duplo metingen per laboratorium voldoet aan de vastgestelde waarde voor de referentieset $\pm 3SD$.

Acceptatie van de batch volgt als aan alle criteria voldaan wordt.

Indien niet aan de criteria voldaan wordt volgt nadere evaluatie van de individuele data, waarbij de LRH in samenspraak met leverancier een oorzaakanalyse uitvoert. Indien de oorzaakanalyse daar aanleiding toe geeft, kunnen vanuit de proefset additionele testen ten behoeve van de ingangscontrolle worden uitgevoerd.

7. Rapportage

De LRH analyseert de verzamelde resultaten van de laboratoria conform de acceptatiecriteria en stelt hiervan een verslag op met de resultaten en conclusie van de ingangscontrolle. Het testverslag wordt ter goedkeuring voorgelegd aan het HPV-platform (acceptatiebesluit).

Bij het voldoen aan de gestelde acceptatiecriteria geeft de LRH de nieuwe reagentia vrij voor ingebruikname door de laboratoria. De LRH legt het acceptatiebesluit schriftelijk vast en voorziet FSB en het HPV-platform van een afschrift.

8. Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

- Het screeningslaboratorium draagt zorg voor het printen van de ScreenIT barcodestickers.
- FSB draagt zorg voor levering van het verificatiepaneel (via externe leveranciers). In de praktijk zullen deze in voorraad zijn bij de laboratoria.
- Leverancier draagt zorg voor de proefsets van nieuwe batches van kritische reagentia.
- Het screeningslaboratorium is verantwoordelijk voor het voorbereiden van de ingangscontrolle run, het uitvoeren van de ingangscontrolle en het beschikbaar stellen van de registratie aan de LRH.
- De LRH is verantwoordelijk voor het beoordelen van de resultaten tegen de gestelde acceptatiecriteria en het opstellen van het testverslag.

- Het HPV-platform verleent goedkeuring aan de LRH in de vorm van een acceptatiebesluit.
- De LRH is verantwoordelijk het vrijgeven van de nieuwe reagentia door het vastleggen van het acceptatiebesluit.
- Bij voldoen aan de acceptatiecriteria zet het screeningslaboratorium het resterende deel van de proefset apart voor gebruik in het bevolkingsonderzoek (nadat de oude voorraad is verbruikt).
- Bij niet voldoen aan de acceptatiecriteria wordt het resterende deel van de proefset, na afstemming met de LRH, door het screeningslaboratorium vernietigd.

9. Naslagwerk en referenties

- Landelijke handleiding Leverancier HPV-test
- Landelijke handleiding ScreenIT – laboratorium
- Landelijke datasheet referentieset
- Validation & implementation plan V&V 3.00 production plan

10. Historie en revisiebeleid

- Mei 2017 Versie 1.0
- November 2019 Versie 2.0/3.0
 - Ivm het anders invullen van de V&V panels worden nu 6 panels (1.3ml) per ingangscontrole run gebruikt ipv 2 (4.2ml)
- Februari 2021 Versie 4.0
 - Zowel de Ct waarden van het HPV signaal als die van het beta globine signaal worden meegenomen in de acceptatie van de batch kritische HPV reagentia.
 - Met ingang van 1 Februari 2021 worden er geen UDECs meer meegenomen bij het uitvoeren van de ingangscontrole.

11. Bijlagen

11.1 Bijlage 1 hrHPV verificatiepanel

Samenstelling definitief verificatiepanel 3.0

Sample code	Sample	Target value (Ct)	Matrix	Volume (ml)	Qualitative result
HPV16 High	HPV16 (Caski) (undiluted)	24-26	PreservCyt	1.3	positive
HPV18 High	HPV18 (Hela) (undiluted)	25-27	PreservCyt	1.3	positive
HPV Other	HPV45 (CC 10b) (undiluted)	29-29	PreservCyt	1.3	positive
HPV16 Low	HPV16 (Caski) (10 times dilution of sample 1)	24-26	PreservCyt	1.3	positive
HPV18 Low	HPV18 (Hela) (10 times dilution of sample 2)	29-31	PreservCyt	1.3	positive
HPV Neg	HPV negative	-	PreservCyt	1.3	negative

11.2 Bijlage 2 Rek- en plaatindeling jaarlijkse batchwisseling

Bijlage 2.1 Rek indeling ingangscntrole jaarlijkse batchwisseling

Well positie		Type sample	Rek nr	Rek positie
A	1	PC	Nvt	Nvt
B	1	NC	Nvt	nvt
C	1	HPV01-1	Rek1	1
D	1	HPV02-1		2
E	1	HPV03-1		3
F	1	HPV04-1		4
G	1	HPV05-1		5
H	1	HPV06-1		6
A	2	HPV01-2		7
B	2	HPV02-2		8
C	2	HPV03-2		9
D	2	HPV04-2		10
E	2	HPV05-2		11
F	2	HPV06-2		12

Bijlage 2.2 Plaat indeling ingangscontrole jaarlijkse batchwisseling

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	PC	HPV01-2										
B	NC	HPV02-2										
C	HPV01-1	HPV03-2										
D	HPV02-1	HPV04-2										
E	HPV03-1	HPV05-2										
F	HPV04-1	HPV06-2										
G	HPV05-1											
H	HPV06-1											

11.3 Bijlage 3 Registratieformulier jaarlijkse batchwisseling

Zie Formulier ingangscontrole HPV 2021 (excel om in te vullen)