

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

**REF** GXBCRABLP190-CE-10

Käyttöohjeet

**IVD**

## **Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheid-logo, GeneXpert<sup>®</sup> ja Xpert<sup>®</sup> ovat Cepheidin tavaramerkkejä, jotka on rekisteröity Yhdysvalloissa ja muissa maissa.

Kaikki muut tavaramerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA VÄLITTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ NÄIDEN KÄYTTÖOHJEIDEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPEL-PERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UDELLEENMYyntioikeuksia.

©2022–2023 Cepheid.

Lue versiohistoriasta (Osa 26) muutosten kuvaukset.

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

*In vitro* -diagnostiseen käyttöön.

## 1 Patentoitu nimi

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190

## 2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert BCR-ABL Ultra p190

## 3 Käyttötarkoitus

### 3.1 Käyttötarkoitus

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra p190 -testi on diagnostinen *in vitro* -testi, jota käytetään Cepheidin GeneXpert<sup>®</sup> Dx System -järjestelmän kanssa BCR-ABL1 p190- ja ABL1 mRNA -transkriptien kvantitointiin Philadelphia-positiivisilta (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] kroonista myeloista leukemiaa (KML) ja akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL) sairastavilta potilailta otetuista perifeerisistä verinäytteistä, jotka ilmensivät BCR-ABL1-fuusiotranskriptin tyyppiä e1a2. Testissä käytetään automatisoitua, kvantitatiivista reaaliaikaista käänteistranskriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-qPCR) ja se on tarkoitettu mittaamaan BCR-ABL1 p190 mRNA:n vs. ABL1 mRNA:n välistä prosenttisuhdetta t(9;22)-positiivissa KML- tai ALL-potilaissa hoitoseurannan aikana.

Testi ei monitoroi muita t(9;22)-translokaatiosta johtuvia fuusiotranskripteja eikä sitä ole tarkoitettu KML- tai ALL-leukemian diagnosointiin.

### 3.2 Kohdekäyttäjät/ympäristö

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi on tarkoitettu koulutettujen käyttäjien käyttöön laboratorioympäristössä.

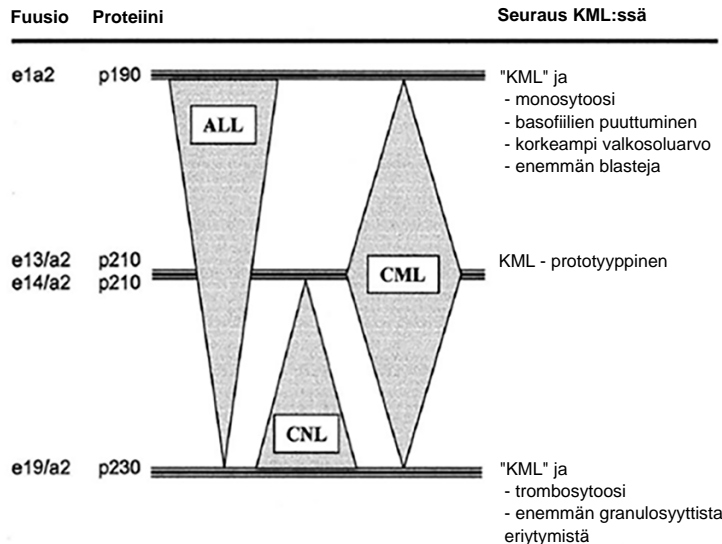
## 4 Yhteenveto ja selitys

**Philadelphia-kromosomi (Ph)** on lyhentynyt kromosomi, joka muodostuu, kun kromosomin 9 ABL-geenin sisältävä 3'-segmentti vaihtaa paikkaa kromosomin 22 BCR-geenin sisältävän 5'-segmentin kanssa. ABL-geenin katkoskohta on verrattain vakio ja se tapahtuu a2-eksonin 5'-segmentin päässä, kun taas BCR-geenin katkoskohdat vaihtelevat, mutta klusteroituvat pääasiassa 3 eri alueelle (katkoskohdan klusterialueet tai bcr, Breakpoint Cluster Regions). Kromosomin 22 katkoskohdasta riippuen eri kokoiset segmentit yhdistyvät ABL-geenin 3'-sekvenssien kanssa. Katkoskohtia on huomattavia (M-bcr), vähäisiä (m-bcr) ja mikrokatkoskohtia, joista jokainen aiheuttaa eri kokoisia mRNA-fuusiotranskripteja.<sup>1</sup>

Ph-kromosomia havaitaan yli 95 %:lla kroonista myeloista leukemiaa (KML) sairastavilla potilailla ja noin 20–30 %:lla akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL) sairastavilla aikuispotilailla, 5 %:lla ALL-lapsipotilaista ja 1–2 %:lla akuuttia myeloista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla.<sup>1</sup>

KML-leukemian kyseessä ollen BCR-ABL p210 -transkriptia esiintyy yli 95 %:lla potilaista ja sitä esiintyy myös noin 30 %:lla Ph-positiivisista (Ph+) ALL-potilaista. Muilla Ph+ ALL -potilailla ja harvoissa tapauksissa KML-potilailla (1–3 %) esiintyy BCR-ABL p190 -transkriptia. KML-leukemiassa BCR-ABL p210- ja p190-proteiinit voivat esiintyä yhdessä. Sekä p210- että p190-fuusioproteiinit osoittavat lisääntynyttä tyrosiinifosfokinaasiaktiivisuutta verrattuna normaaliin p145 c-abl -proteiiniin.<sup>1,2</sup>

Ph+ ALL -potilaiden osalta p190-muoto havaitaan noin 80%:lla Ph+ ALL -lapsipotilaista ja 20–40 %:lla Ph+ ALL -aikuispotilaista.<sup>1</sup> Tämän lisäksi Ph-kromosomin esiintyvyys lisääntyy iän mukana esiintyvyyden ollessa 10 % 15–30-vuotiailla, 25 % 40–49-vuotiailla ja 20–40 % yli 50-vuotiailla ALL-potilailla.<sup>3-5</sup>



Akuutti lymfoblastileukemia (ALL) on hematologinen sairaus, jossa luuytimeen, vereen ja muihin kudoksiin kerääntyy kehittymättömiä huonosti eriytyneitä valkosoluja, lymfoblasteja. ALL-leukemia luokitellaan harvinaiseksi syöväksi (ORPHA-koodi ORPHA:513; GARD 522), jonka esiintyvyys on 1,7/100 000. Yhdysvalloissa ALL-leukemia on yleisin lapsilla esiintyvä syöpä syntymästä 15-vuotiaisiin ja se käsittää 75 % kaikista pediatriasista leukemiatapauksista.<sup>6, 7</sup>

Ph-kromosomin esiintyminen ALL-potilailla konsolidoitumisen jälkeen on merkittävä syövän uusiutumisen ennustaja ja seuranta suosittua. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole vakiintunutta ohjeistusta ALL-potilaiden seuranta-aikataulusta, jossa käytettäisiin BCR-ABL p190 -transkriptin mittauksia jäännöstaudin (MRD) havaitsemiseen. NCCN-ohjeistuksessa on tarkat ajankohdat BCR-ABL p210 -transkriptin tarkkailuun KML-potilailla, joten BCR-ABL p190 -transkriptin mittaaminen ALL-leukemian seurannassa tehdään saman aikataulun mukaan.<sup>5</sup>

Kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML), jota luonnehditaan Ph-kromosomin esiintymisenä, >95 % tapauksista liittyy BCR-ABL p210 -transkriptiin ja vain 1–3 % tapauksista BCR-ABL p190 -transkriptiin.<sup>2,3</sup>

Toisin kuin Maailman terveysjärjestön BCR-ABL p210 -transkriptia koskeva kansainvälinen standardi (WHO IS), tällä hetkellä ei ole mitään kansainvälisesti tunnustettua viitettä, jota voidaan käyttää p190-fuusiotranskriptin standardointiin. Tästä syystä tämänhetkiset p190-molekyylimääritykset tyypillisesti havaitsevat fuusiotranskriptin ja raportoivat sen prosenttisuhteena sisäiseen kontrolligeeniin (esim. ABL).

## 5 Toimenpiteen periaate

Xpert BCR-ABL Ultra p190 on automatisoitu testi BCR-ABL1 p190 -transkriptimäärän kvantitointiin BCR-ABL1 p190- ja ABL1-transkriptin välisenä suhteena. Testi tehdään Cepheidin GeneXpert Dx System -testillä, jossa automatisoidaan ja integroidaan yksinkertaisten tai monimutkaisten näytteiden puhdistaminen, nukleiinihappojen monistuminen ja kohdesekvenssin havaitseminen reaaliaikaisilla RT-PCR- ja sisäkkäisillä PCR-testeillä. Järjestelmä koostuu instrumentista, tietokoneesta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmässä on käytettävä näytekohdaisia, kertakäyttöisiä GeneXpert-kasetteja, jotka sisältävät RT-PCR- ja sisäkkäiset PCR-reagenssit ja jotka isännöivät RT-PCR- ja sisäkkäisiä PCR-prosesseja. Järjestelmän yksityiskohtainen kuvaus, ks. asianmukainen *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasetti sisältää reagenssit vähäisestä katkoskohdasta (m-bcr), e1a2-translokaatiosta, johtuvien BCR-ABL1 p190 -fuusiogeenien ja ABL1-transkriptin havaitsemiseen endogeenisenä kontrollina perifeerisissä verinäytteissä. BCR-ABL1 p190 -transkriptin määrä kvantifioidaan BCR-ABL1 p190- ja ABL1-transkriptin välisenä prosenttisuhteena. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi sisältää kaksi kontrollia - endogeenisen kontrollin (ABL1) ja koettimen tarkistuskontrollin (PCC). Endogeeninen ABL1-kontrolli normalisoi BCR-ABL p190 -kohteen ja varmistaa, että testissä käytettävä näytemäärä on riittävä. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) varmistaa reagenssin nesteytyksen, PCR-putken täyttyvän ja vahvistaa, että kaikki reaktiokomponentit, koettimet ja väriaineet mukaan lukien, ovat kasetissa ja toimivat.

## 6 Reagenssit ja instrumentit

### 6.1 Toimitetut materiaalit

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -pakkaus (GXBCRABLP190-CE-10) sisältää riittävästi reagensseja 10 näytteen tai laatukontrollinäytteen prosessointiin. Pakkauksessa on seuraavat:

#### Xpert BCR-ABL Ultra -reagenssit

10 kutakin pakkausta kohti

<b>Proteinaasi K (PK)</b>	<b>10 x 130 µl pulloa kohti</b>
<b>Aineosa</b>	<b>Reagenssin ainesosa</b>
Proteinaasi K	<5 %

<b>Lyysireagenssi (LY) (guanidiniumkloridi)</b>	<b>10 x 5,3 ml pulloa kohti</b>
<b>Aineosa</b>	<b>Reagenssin ainesosa</b>
Guanidiniumkloridi	25–50 %
Urea	25–50 %
Natriumdodesyyliulfaatti	<2 %

<b>Pesureagenssi</b>	<b>10 x 2,9 ml ampullia kohti</b>
<b>Aineosa</b>	<b>Reagenssin ainesosa</b>
Etanoli	<50 %
Guanidiniumtiosyanaatti	<50 %

<b>Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasetit, joissa integroidut reaktioputket</b>		<b>10 pakkausta kohti</b>
<b>Aineosa</b>	<b>Reagenssin ainesosa</b>	<b>Määrä</b>
Helmi 1 (pakastekuivattu)	Entsyymi: Taq-DNA-polymeraasi <50 U/ helmi	1 kasettia kohti
	dNTP:t <0,05 %	
Helmi 2 (pakastekuivattu)	Alukkeet ja koettimet <0,005 %	1 kasettia kohti
Helmi 3 (pakastekuivattu)	Alukkeet ja koettimet <0,005 %	1 kasettia kohti
Helmi 4 (pakastekuivattu)	Entsyymi: Taq-DNA-polymeraasi <50 U/ helmi	1 kasettia kohti
	dNTP:t <0,05 %	
Huuhtelureagenssi	Kaliumkloridi <4 %	2 ml kasettia kohti
	Natriumatsidi <0,1 %	
	Polyeteeniglykoli <15 %	
	Tween-20 <0,2 %	
Eluutioreagenssi	Trizma-emäs <0,3 %	2,5 ml kasettia kohti
	Trizma-hydrokloridi <0,1 %	
	Natriumatsidi <0,05 %	

**CD****1 pakkausta kohti**

- Analyysin määrittelytiedosto (Assay Definition File, ADF)
- Analyysin määrittelytiedoston tuontiohjeet GeneXpert Dx -ohjelmistoon
- Käyttöohjeet (pakkausseloste)

**Huomautus**

Tämän valmisteen helmässä oleva naudan seerumialbumiini (bovine serum albumin, BSA) on tuotettu ja valmistettu yksinomaan Yhdysvalloista peräisin olevasta naudan plasmasta. Eläimille ei syötetty märehijä- tai muita eläinproteiineja; eläimet läpäisivät testauksen ennen lopettamista ja sen jälkeen. Prosessoinnin aikana ei materiaalia sekoitettu mihinkään muuhun eläinmateriaaliin.

**Huomautus**

Analyyssertifikaatit ja eräkohtaiset tiedot ovat saatavana Cepheidin teknisestä tuesta.

**6.2 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta**

- GeneXpert Dx System (tuotenumero vaihtelee kokoonpanon mukaan): GeneXpert-instrumentti, tietokone, viivakoodinlukija ja käyttöopas.
- GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx -ohjelmistoversio 6.2 tai uudempi
- Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin tekniseen tukeen, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.
- Koeputkiravistelijä
- Mikrosentrifugi (1000 x g minimi)
- Pipettejä ja pipetin aerosolisuatinkärkiä
- 50 ml:n kartioputkia
- Absoluuttista etanolia, reagenssilaatu

**7 Varastoiminen ja käsitleminen**

- Säilytä Xpert BCR-ABL Ultra p190 -pakkauksen sisältöä 2–8 °C:ssa etikettiin merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään saakka.
- Kasetin kantta ei saa avata ennen kuin testi ollaan valmiit tekemään.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittaneita kasetteja ei saa käyttää.
- Pesureagenssi on kirkasta, väritöntä nestettä. Sameaa tai värjäytynyttä pesureagenssia ei saa käyttää.
- Poista verinäyte, kasetti ja näytteen valmistelureagenssit säilytyksestä kaksikymmentä (20) minuuttia ennen toimenpiteen aloittamista ja anna niiden tasaantua huoneenlämpöön (20–30 °C).

**8 Varoitukset ja varotoimet****8.1 Yleistä**

- *In vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit ja reagenssit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdollista tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen. Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltain taudinhallinta- ja estämiskeskuksesta (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)<sup>9</sup> ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>10</sup>
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsitellessä on noudatettava laitoksen asettamia turvallisuustoimenpiteitä.
- Tämän testin suorituskykyominaisuudet on määritetty vain EDTA-putkiin otetuilla verinäytteillä. Tämän testin suorituskykyä millään muilla näytetyypeillä tai näytteillä ei ole arvioitu.
- Luotettavat tulokset riippuvat riittävästä näytteenotosta, kuljetuksesta, varastoinnista ja prosessoinnista. Virheellisiä testituloksia voi esiintyä, jos näytteet on otettu virheellisesti, niitä on käsitelty tai varastoitu virheellisesti, teknisen virheen takia, jos näytteet on sekoitettu keskenään tai jos näytteessä oleva kohdetranskriptin määrä on testin

havaitsemisrajan (LoD) alapuolella. Virheellisten tulosten välttämiseksi on välttämätöntä noudattaa huolellisesti pakkausselosteen ohjeita ja käyttöopasta *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin tekeminen pakkauksessa tai näytteessä suositellun ajan ja lämpötilan vaihteluvälit ylittävissä olosuhteissa saattaa tuottaa virheellisiä tai kelpaamattomia tuloksia.
- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä suojelevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan.<sup>11</sup>

## 8.2 Näyte

- Näytteiden kuljettamisen aikana on ylläpidettävä asianmukaisia varastointiolosuhteita näytteen eheyden varmistamiseksi (ks. Osa 10). Näytteen stabiliteettia muissa kuin suositelluissa kuljetusolosuhteissa ei ole arvioitu.
- Kokoverinäytteitä ei saa pakastaa.
- Näytteen asianmukainen ottaminen, varastoiminen ja kuljettaminen ovat oleellisen tärkeitä oikeiden tulosten kannalta.

## 8.3 Testi/reagenssi

- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -reagensseja ei saa korvata muilla reagensseilla.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testikasetin kannen saa avata vain, kun näytettä ja pesureagenssia lisätään.
- Sellaista kasettia ei saa käyttää, joka on pudotettu sen jälkeen, kun se on poistettu pakkauksesta.
- Kasettia ei saa ravistaa. Kasetin ravistaminen tai pudottaminen kasetin kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa kelpaamattomia tuloksia. Näytteen tunnistetarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai kasetin viivakooditarraan.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen viivakooditarra on vaurioitunut. Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasettien on oltava huoneenlämpöisiä (20–30 °C), kun niitä käytetään testaamiseen.
- Jokaista näytekohosta Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasettia käytetään yhden testin prosessointiin. Prosessoituja kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Pipettikärkiä ei saa käyttää uudelleen.
- Kasettia ei saa käyttää, jos se näyttää märältä tai jos kannen tiiviste näyttää rikkoutuneelta.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasettia ei saa käyttää, jos reagenssia on lisätty väärään aukkoon. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasetteja ei saa avata testin valmistumisen jälkeen.
- Varaa yksi pipetti- ja reagenssarja pelkästään näytteen valmisteluun.
- Laboratoriotakkien ja käsineiden on oltava puhtaita. Käsineet on vaihdettava jokaisen näytteen käsittelemisen välillä.
- Jos näytettä tai kontrollia roiskuu, ime roiskunut neste paperipyhkeillä käsineet kädessä. Kaikki laboratorion työtasot on puhdistettava ja desinfioidava huolellisesti juuri valmistellulla liuoksella, joka sisältää tislattuun tai deionisoituun veteen sekoitettua 0,5-prosentista natriumhypokloriittia (laimenna valkaisuaine suhteessa 1:10). Lopullisen aktiivisen klooripitoisuuden on oltava 0,5 %. Kun työalue on kuivunut, pyyhy pinnat 70-prosenttisella etanolilla. Laitteiston kyseessä ollen on noudatettava valmistajan suosituksia laitteiston dekontaminaation suhteen. Vaihtoehtoisesti on noudatettava laitoksen vakiotoimenpiteitä kontaminaatio- tai roiskumistilanteessa.
- Käytetyt kasetit saattavat sisältää mahdollisesti tartuntavaarallisia materiaaleja sekä monistettua PCR-kohdetta/-kohteita. Älä avaa tai yritä muuttaa mitään kasetin osaa hävittämistä varten.


## 9 Kemiaalliset vaarat<sup>12,13</sup>

### Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavana verkkosivustolla [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) tai [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) TUKI (SUPPORT) -välilehdessä.

### Huomautus

Seuraavat tiedot koskevat proteinaasia K, lyysi-, pesu- ja huuhtelureagensseja.

- YK:n GHS-järjestelmän varoitusmerkki: 
- Huomiosana: VAARA
- YK:n GHS-järjestelmän vaaralausekkeet

- Haitallista nieltynä H302
- Helposti syttyvä neste ja höyry H225
- Ärsyttää ihoa H315
- Ärsyttää voimakkaasti silmiä H319
- Saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta H336
- Epäillään aiheuttavan perimävaurioita H341
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet**
  - **Ennaltaehkäisy**
    - Käyttöä edeltävät erityisohjeet ovat käyttöturvallisuustiedotteessa.
    - Lue varoitukset huolellisesti ennen käsittelyä.
    - Käytä henkilönsuojaimia: suojakäsineitä, silmiensuojainta, kasvonsuojainta ja suojavaatetusta.
    - Käytä vain tiloissa, joissa on hyvä ilmanvaihto.
    - Suojaa lämmöltä, kipinöiltä, avotulelta ja/tai kuumilta pinnoilta.
    - Vältä sumun, höyryn tai suihkeen hengittämistä.
    - Pese kädet huolellisesti käsittelyn jälkeen.
  - **Pelastustoimenpiteet**
    - TULIPALON sattuessa: Käytä palon sammuttamiseen asianmukaista ainetta.
    - Jos kemikaalia on HENGITETTY: Siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää.
    - Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.
    - Jos kemikaalia LÄIKKYY: Riisu kontaminoitunut vaatetus välittömästi. Jos kemikaalia joutuu iholle tai hiuksiin: huuhtelee vedellä/suihkulla.
    - Jos ilmenee IHOÄRSYTYSTÄ: Hakeudu lääkäriin.
    - Jos kemikaalia joutuu SILMIIN: Poista piilolinssit, jos niitä käytetään. Huuhtelee silmiä huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Jos silmä-ärsytys jatkuu: Hakeudu lääkäriin.
    - Erityishoito: lisätietoa ensihoitotoimenpiteistä on käyttöturvallisuustiedotteessa.
    - Altistumisen tapahduttua tai jos epäillään altistumista: Hakeudu lääkäriin.
  - **Varastointi/hävittäminen**
    - Varastoitava jääkaapissa.
    - Säilytä tiiviisti suljettuna.
    - Hävitä sisältö ja/tai säiliö paikallisten, alueellisten, kansallisten ja/tai kansainvälisten säännösten mukaan.

## 10 Näytteen ottaminen, kuljettaminen ja varastointi

- Testi edellyttää EDTA-vakuumiputkiin otettuja kokoverinäytteitä. Näytteitä voidaan säilyttää enintään 72 tuntia 2–8 °C:ssa ennen käyttöä. Plasmaa ei saa erottaa soluista.
- Näytteen asianmukainen ottaminen, varastointi ja kuljettaminen ovat erittäin tärkeitä testin toiminnan kannalta.

## 11 Toimenpide

### 11.1 Ennen käyttöä

Poista verinäyte, näytteen valmistelureagenssit ja kasetit jääkaappisäilytyksestä kaksikymmentä (20) minuuttia ennen toimenpiteen aloittamista ja anna niiden tasaantua huoneenlämpöön. Sentrifugoi proteinaasi K:ta (PK) hetken ajan mikrosentrifugissa.

---

**Tärkeää** Poista kasetti pahvipakkauksesta ennen näytteen valmistelua. (Ks. Osa 11.2, Näytteen valmisteleminen.)

---

**Tärkeää** Aloita testi GeneXpert Dx -instrumentilla 1 tunnin sisällä siitä, kun valmisteltu näyte lisättiin kasettiin.

---



## 11.2 Näytteen valmisteleminen

### 11.2.1 Näytteen valmisteleminen tuntemattomalla valkosolumäärällä tai näytteillä, joiden valkosolumäärä/ml on alle 30 miljoonaa

1. Lisää 100 µl PK:ta (proteinaasi K) uuteen 50 ml:n kartiotputkeen.
2. Varmista, että verinäyte on hyvin sekoitettu kääntämällä verinäyteputkea 8 kertaa ylösalaisin välittömästi ennen pipetointia. Kunkin EDTA-verinäyteputken valmistaja toimittaa kyseisen putken ohjeet.
3. Lisää 4 ml verinäytettä putkeen, jossa on jo proteinaasi K.
4. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 3 sekuntia.
5. Inkuboi huoneenlämmössä 1 minuutin ajan.
6. Lisää samaan putkeen 2,5 ml lyysireagenssia (LY).

**Huomautus** Ota jäljelle jäänyt lyysireagenssi talteen käytettäväksi uudelleen vaiheessa 13.

7. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia.
8. Inkuboi huoneenlämmössä 5 minuuttia.
9. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia.
10. Inkuboi huoneenlämmössä 5 minuuttia.
11. Sekoita näyte napauttamalla putken pohjaa 10 kertaa.
12. Siirrä uuteen 50 ml:n kartiotputkeen 1 ml valmistettua lysaattia.

**Huomautus** Jäljelle jäänyt lysaatti voidaan käyttää uudelleentestaukseen. Säilytä jäljelle jäänyt lysaatti 2–8 °C:ssa korkeintaan 4 tuntia tai säilytä -20 °C:ssa tai alhaisemmassa lämpötilassa enintään 24 viikkoa.

13. Lisää lysaattia sisältävään uuteen kartiotputkeen 1,5 ml aiemmassa vaiheessa 6 talteen otettua lyysireagenssia (LY).
14. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia.
15. Inkuboi huoneenlämmössä 10 minuuttia.
16. Lisää samaan kartiotputkeen 2 ml reagenssilaatuista absoluuttista etanolia (käyttäjän hankkima).
17. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia. Laita sivuun.
18. Hävitä kaikki jäljelle jäänyt PK- tai LY-reagenssi.

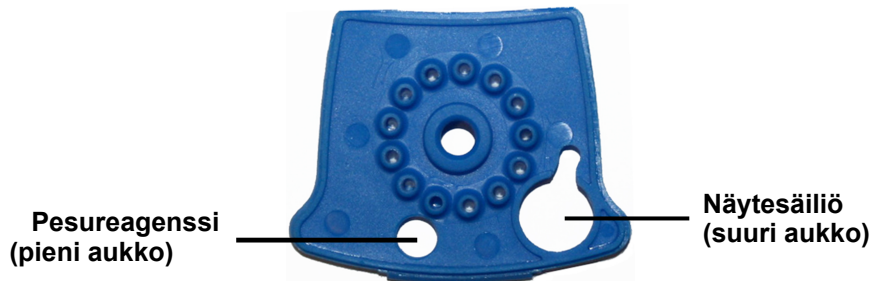
### 11.2.2 Yli 30 miljoonaa valkosolua/ml sisältävän näytteen valmisteleminen

1. Lisää 100 µl PK:ta (proteinaasi K) uuteen 50 ml:n kartiotputkeen.
2. Varmista, että verinäyte on hyvin sekoitettu kääntämällä verinäyteputkea 8 kertaa ylösalaisin välittömästi ennen pipetointia. Kunkin EDTA-verinäyteputken valmistaja toimittaa kyseisen putken ohjeet.
3. Lisää 50 µl verinäytettä putkeen, jossa on jo proteinaasi K.
4. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 3 sekuntia.
5. Inkuboi huoneenlämmössä 1 minuutin ajan.
6. Lisää samaan putkeen 2,5 ml lyysireagenssia (LY).
7. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia.
8. Inkuboi huoneenlämmössä 5 minuuttia.
9. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia.
10. Inkuboi huoneenlämmössä 5 minuuttia.
11. Lisää samaan kartiotputkeen 2 ml reagenssilaatuista absoluuttista etanolia (käyttäjän hankkima).
12. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia. Laita sivuun.
13. Hävitä kaikki jäljelle jäänyt PK- tai LY-reagenssi.

## 11.3 Kasetin valmisteleminen

Näytteen lisääminen Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasettiin:

1. Ota kasetti pahvipakkauksesta.
2. Tarkasta kasetti vaurion varalta. Vaurioitunutta kasettia ei saa käyttää.
3. Nosta kasetin kansi ja siirrä pesureagenssiampullin (1) koko sisältö pesureagenssiliöön (pieni aukko). Ks. Kuva 1.
4. Pipetoi valmisteltu näyte kokonaisuudessaan näytesäiliöön (suuri aukko). Ks. Kuva 1.



Kuva 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -kasetti (kuva ylhäältä)

5. Sulje kasetin kansi. Varmista, että kansi napsahtaa kunnolla paikoilleen. Aloita testi (ks. Osa 11.4, Testin aloittaminen).

## 11.4 Testin aloittaminen

Tässä osassa luetellaan testin ajamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet, ks. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Tärkeää** Varmista ennen testin aloittamista, että instrumentti käyttää GeneXpert Dx -ohjelmistoversiota 6.2 tai sitä uudempaa versiota ja että ohjelmistoon on tuotu oikea analyysin määrittelytiedosto.

**Huomautus** Noudattamasi vaiheet voivat olla erilaisia, jos järjestelmänvalvoja muutti järjestelmän oletustyönkulun.

1. Käynnistä GeneXpert-instrumentti:  
GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä ensin kytketään päälle GeneXpert Dx -instrumentti ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti. Jos näin ei käy, kaksoinapsauta GeneXpert Dx -ohjelmiston pikakuvaketta Windows®-työpöydällä.
2. Kirjautu sisään GeneXpert-instrumenttijärjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasalla.
3. Valitse **GeneXpert System** -ikkunasta **Luo testi (Create Test)** (GeneXpert Dx). Näyttöön avautuu **Luo testi (Create Test)** -ikkuna. **Skannaa potilastunnisteen viivakoodi (Scan Patient ID barcode)** -valintaikkuna avautuu.
4. Skannaa tai kirjoita Potilastunniste (Patient ID). Jos Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan, varmista, että Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan oikein. Potilastunniste (Patient ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. **Skannaa näytetunnisteen viivakoodi (Scan Sample ID barcode)** -valintaikkuna avautuu.
5. Skannaa tai näppäile Näytetunniste (Sample ID). Jos Näytetunniste (Sample ID) näppäillään, varmista, että Näytetunniste (Sample ID) kirjoitetaan oikein. Näytetunniste (Sample ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. **Skannaa kasetin viivakoodi (Scan Cartridge Barcode)** -valintaikkuna avautuu.
6. Skannaa kasetissa oleva viivakoodi. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: Valitse määrittely (Select Assay), Reagenssierän tunnistus (Reagent Lot ID), Kasetin sarjanro (Cartridge SN) ja Viimeinen käyttöpäivä (Expiration Date).

**Huomautus** Jos kasetin viivakoodia ei voida skannata, toista testi uudella kasetilla. Jos olet skannannut kasetin viivakoodin ohjelmistoon eikä analyysin määrittelytiedosto ole saatavilla, avautuva näyttö osoittaa, että analyysin määrittelytiedostoa ei ole ladattu järjestelmään. Jos tällainen näyttö ilmestyy, ota yhteys Cepheidin tekniseen tukeen.

7. Valitse **Aloita testi (Start Test)**. Kirjoita tarvittaessa salasana esiin tulevaan valintaikkunaan.
8. Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
9. Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
10. Odota, kunnes järjestelmä avaa luukun lukon ennen moduulin luukun avaamista. Poista sitten kasetti.
11. Hävitä käytetyt kasetit asianmukaiseen jättesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

## 12 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen- ja tulostamisohjeet, ks. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Näytä tulokset valitsemalla kuvake **Näytä tulokset (View Results)**.
2. Kun testi on tehty, näytä tulokset ja/tai laadi PDF-raporttiedosto valitsemalla **Raportti (Report)** -painike **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunasta.

## 13 Laadunvalvonta

Jokainen testi sisältää endogeenisen kontrollin (ABL) ja koettimen tarkistuskontrollin (PCC).

**Endogeeninen ABL-kontrolli** — Endogeeninen ABL-kontrolli varmistaa, että testissä käytetään riittävä määrä näytettä. Lisäksi tämä kontrolli havaitsee reaaliaikaisen PCR-testin näytteeseen liittyvän inhibition. ABL-kontrolli läpäistään, jos se täyttää määritetyt hyväksymiskriteerit.

**Koettimen tarkistuskontrolli (PCC)** — Ennen PCR-reaktion aloittamista GeneXpert-järjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä ja sitä ovatko kaikki kasetin reaktiokomponentit toiminnallisia. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) läpäistään, jos se täyttää määritetyt hyväksymiskriteerit.

## 14 Tulosten tulkitseminen

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin kvantitatiiviset tulokset esitetään BCR-ABL1 p190- ja ABL1-transkriptin välisenä prosenttisuhteena. Taulukko 1 luettelee esimerkkejä mahdollisista tuloksista ja niiden tulkinnoista.

Taulukko 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Mahdolliset tulokset ja tulkinta

Koettimen tarkistus*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Testitulokset	Huomautukset
LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	POS	BCR-ABL p190 HAVAITTU [##,##] % (BCR-ABL p190 DETECTED [##,##%])	Laskettu %-suhde raportoidaan. Ks. Kuva 2.
			BCR-ABL p190 HAVAITTU [havaitsemisrajan alapuolella; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD;0.0065%])	Laskettu %-suhde havaitsemisrajan alapuolella eikä sitä raportoida. Ks. Kuva 3.
			BCR-ABL p190 HAVAITTU [kvantitointirajan yläpuolella] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	Laskettu %-suhde kvantitointirajan yläpuolella eikä sitä raportoida. Ks. Kuva 4.
		NEG	BCR-ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	e1a2 Ct on nolla tai hyväksymiskynnyksen yläpuolella. Ks. Kuva 5.
MITÄTÖN (INVALID)	MITÄTÖN (INVALID)	MITÄTÖN [BCR-ABL p190 -transkripti liian korkea] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	e1a2 Ct on hyväksymiskynnyksen alapuolella.	

Koettimen tarkistus*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Testitulostulos	Huomautukset
	EI LÄPÄISTY (FAIL)	POS, NEG tai MITÄTÖN (INVALID)	MITÄTÖN [ei ABL-transkriptia] (INVALID [No ABL transcript])	ABL Ct -arvo on nolla. ABL-arvoa ei havaittu. Ks. Kuva 6.
			MITÄTÖN [ABL-transkripti riittämätön] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	ABL Ct on hyväksymiskynnyksen yläpuolella. Ks. Kuva 7.
			MITÄTÖN [ABL-transkripti liian korkea] (INVALID [Too high ABL transcript])	ABL Ct on hyväksymiskynnyksen alapuolella.
		MITÄTÖN (INVALID)	MITÄTÖN [BCR-ABL p190- ja ABL-transkriptit liian korkeat] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Sekä e1a2- että ABL-Ct-arvot ovat hyväksymiskynnysten alapuolella. Ks. Kuva 8.
EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY tai EI LÄPÄISTY (PASS or FAIL)	POS, NEG tai MITÄTÖN (INVALID)	VIRHE (ERROR)	Koetintarkistus ei täyttänyt hyväksymiskriteerejä. Ks. Kuva 9.
* Yksityiskohtaiset tiedot ovat GeneXpert Dx -järjestelmän ohjelmiston analyysitulosten välilehdessä.				

GeneXpert-järjestelmät laskevat tulokset automaattisesti testin tuottamien *syklin kynnysarvojen* (Ct) ja valmistusprosessin aikana määritettyjen eräkohtaisten parametrien perusteella. Ohjelmisto soveltaa seuraavaa algoritmia, jossa  $\Delta$ Ct-arvon (Delta Ct) tulos on ABL Ct miinus BCR-ABL p190 Ct, ja tehokkuus- (E) ja skaalauskerroimet (SF) ovat eräkohtaisia arvoja:

**Huomautus**

Prosenttisuhde = Tehokkuuskerroin<sup>( $\Delta$ Ct)</sup> x skaalauskerroin x 100

Tehokkuus- ja skaalaukertoimilla kvantitointi kalibroidaan primaaristandardien kopioiden lukumäärän perusteella, jotka koostuvat synteettisten BCR-ABL p190- ja ABL1-transkriptien *in vitro* transkriptoidusta RNA:sta (IVT-RNA). Tehokkuus- ja skaalaukertoimien arvot on integroitu jokaisen kasetin viivakoodiin. Eräkohtaiset tiedot ovat saatavana Cepheidin teknisestä tuesta.

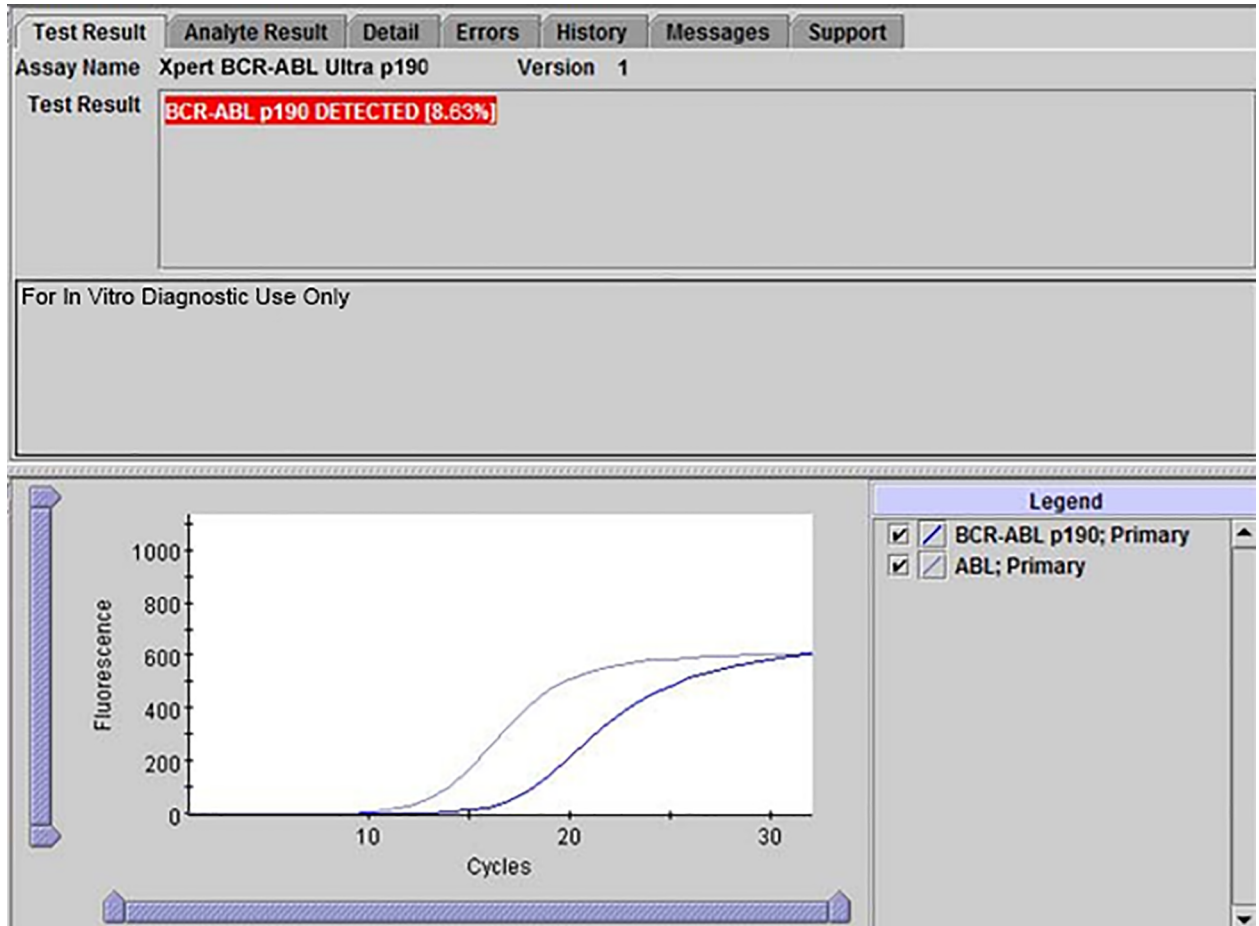
**Huomautus**

## 14.1 BCR-ABL p190 HAVAITTU [#,##] % (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)

Jos tulos on **BCR-ABL p190 HAVAITTU [#,##] % (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)**, BCR-ABL p190 on havaittavissa ja BCR-ABL p190 Ct on vähintään 8 ja enintään raja-arvo 32, ja ABL Ct on vähintään 8 ja enintään 18.

**Esimerkki:** ABL Ct = 11,4; BCR-ABL p190 Ct = 15,6;  $\Delta Ct = -4,2$   
 Eräspesifinen  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
 $\%$ -suhde =  $2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63 \%$

**Tulos:** **BCR-ABL p190 HAVAITTU [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8,63 %])**. Ks. Kuva 2.



**Kuva 2. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: BCR-ABL p190 HAVAITTU [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8,63 %])**

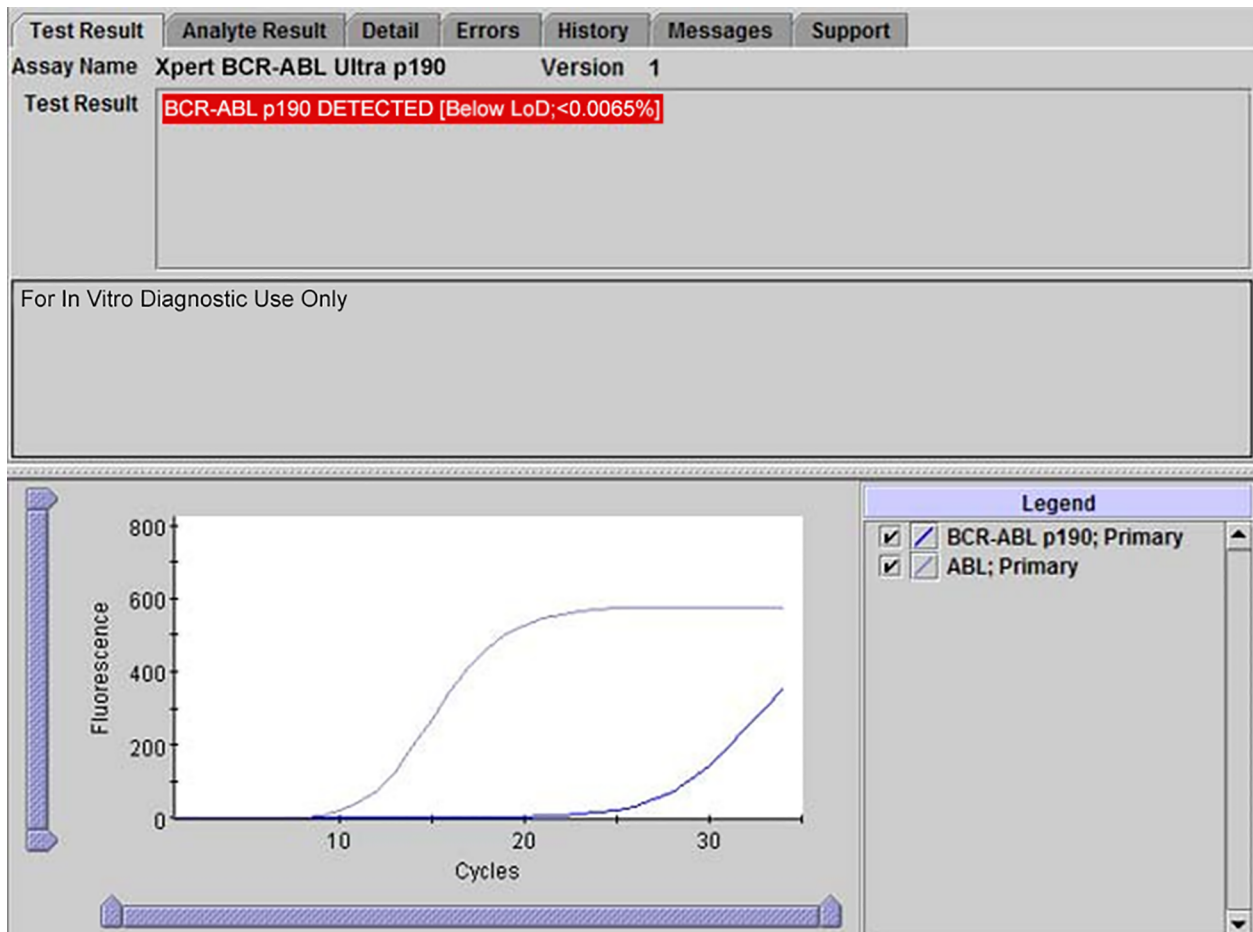
## 14.2 BCR-ABL p190 HAVAITTU [havaitsemisrajan alapuolella; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 on havaittu <0,0065 %:n tasolla.

Jos tulos on **BCR-ABL p190 HAVAITTU [havaitsemisrajan alapuolella; <0,0065 %]** (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]), BCR-ABL p190 on havaittavissa ja BCR-ABL p190 Ct on vähintään 8 ja enintään raja-arvo 32, ja ABL Ct on vähintään 8 ja enintään 18.

**Esimerkki:** ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8;  $\Delta Ct = -14,8$   
Eräspesifinen  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
 $\%$ -suhde =  $2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044 \%$  on pienempi kuin testin määritetty havaitsemisraja 0,0065 %

**Tulos:** **BCR-ABL p190 HAVAITTU [havaitsemisrajan alapuolella; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]).** Ks. Kuva 3.



**Kuva 3. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: BCR-ABL p190 HAVAITTU [havaitsemisrajan alapuolella; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**

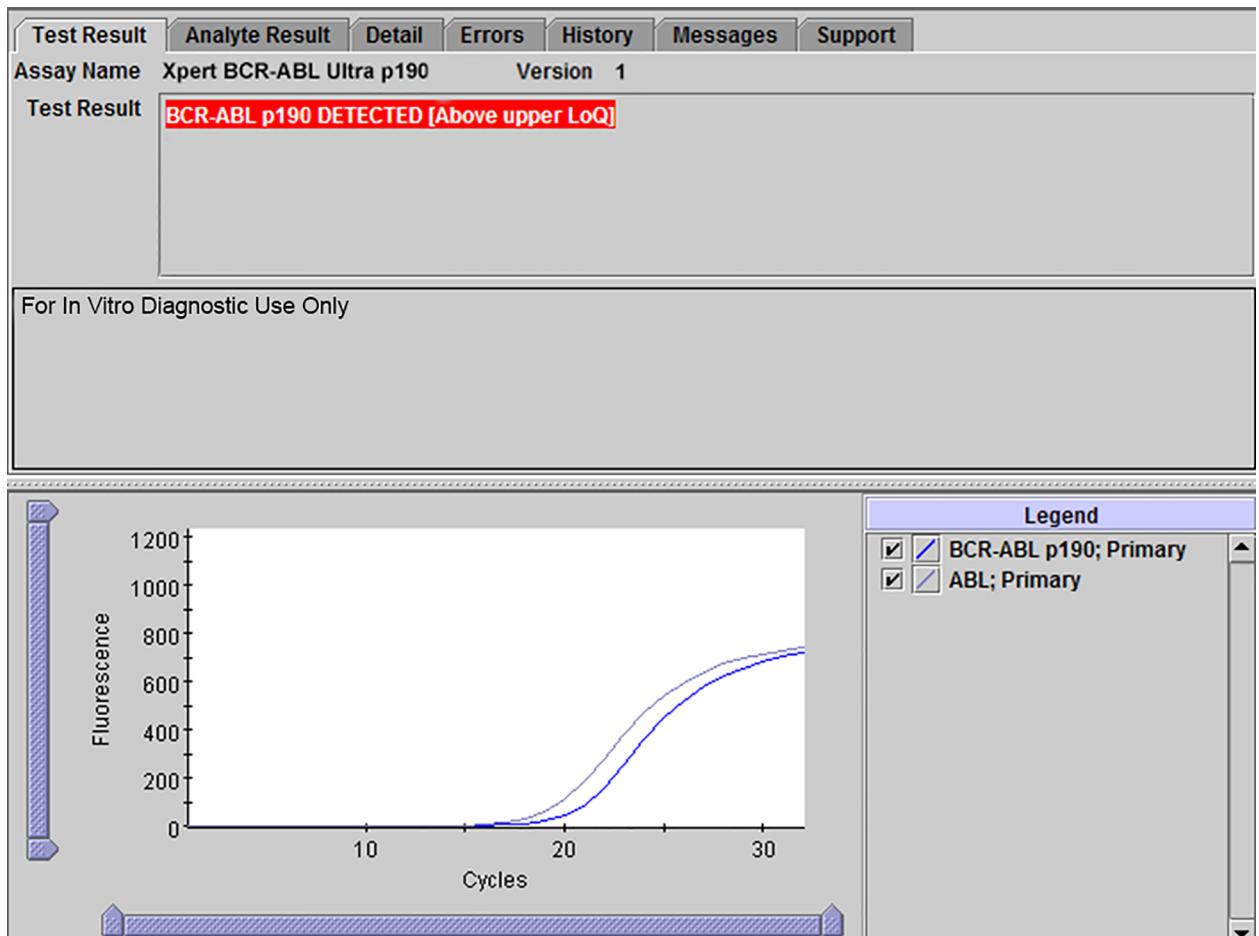
### 14.3 BCR-ABL p190 HAVAITTU [kvantitointirajan yläpuolella] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

BCR-ABL p190 on havaittu >25 %:n tasolla.

Jos tulos on **BCR-ABL p190 HAVAITTU [kvantitointirajan yläpuolella] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**, BCR-ABL p190 on havaittavissa ja BCR-ABL p190 Ct on vähintään 8 ja enintään raja-arvolla 32, ja ABL Ct on vähintään 8 ja enintään 18.

**Esimerkki:** ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7;  $\Delta Ct = -1,6$   
 Eräspesifinen  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
 $\%$ -suhde =  $2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6 \%$  on suurempi kuin testin määritetty kvantitoinnin yläraja 25 %

**Tulos:** **BCR-ABL p190 HAVAITTU [kvantitointirajan yläpuolella] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**. Ks. Kuva 4.



Kuva 4. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: BCR-ABL p190 HAVAITTU [kvantitointirajan yläpuolella] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

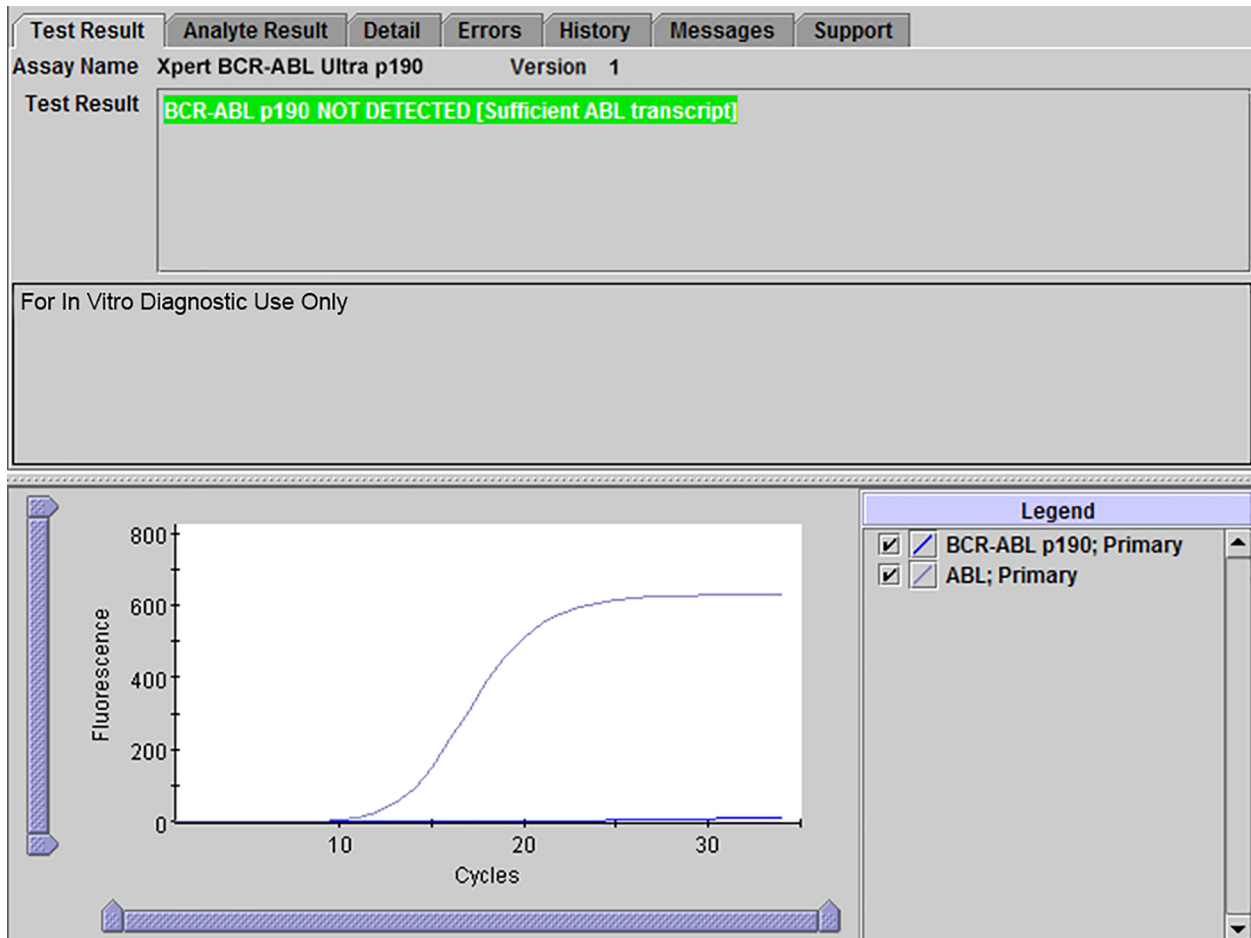
## 14.4 BCR-ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190:tä ei havaittu ja BCR-ABL p190 Ct yhtäsuuri kuin 0 tai suurempi kuin raja-arvo 32 ja ABL Ct suurempi kuin 8 ja enintään 18.

Kun BCR-ABL p190 ei ole havaittavissa ja BCR-ABL p190 Ct on yhtä suuri kuin 0 tai suurempi kuin raja-arvo 32, GeneXpert -ohjelmisto etsii ensin ABL Ct -arvon ja vahvistaa, että ABL Ct on vähintään 8 ja enintään 18 ja varmistaa täten, että ABL-transkripti oli riittävä (Sufficient ABL transcript). Ks. Taulukko 2.

**Esimerkki:** BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 on alle 18.

**Tulos:** **BCR-ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]).** Ks. Kuva 5.



**Kuva 5. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: BCR-ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**



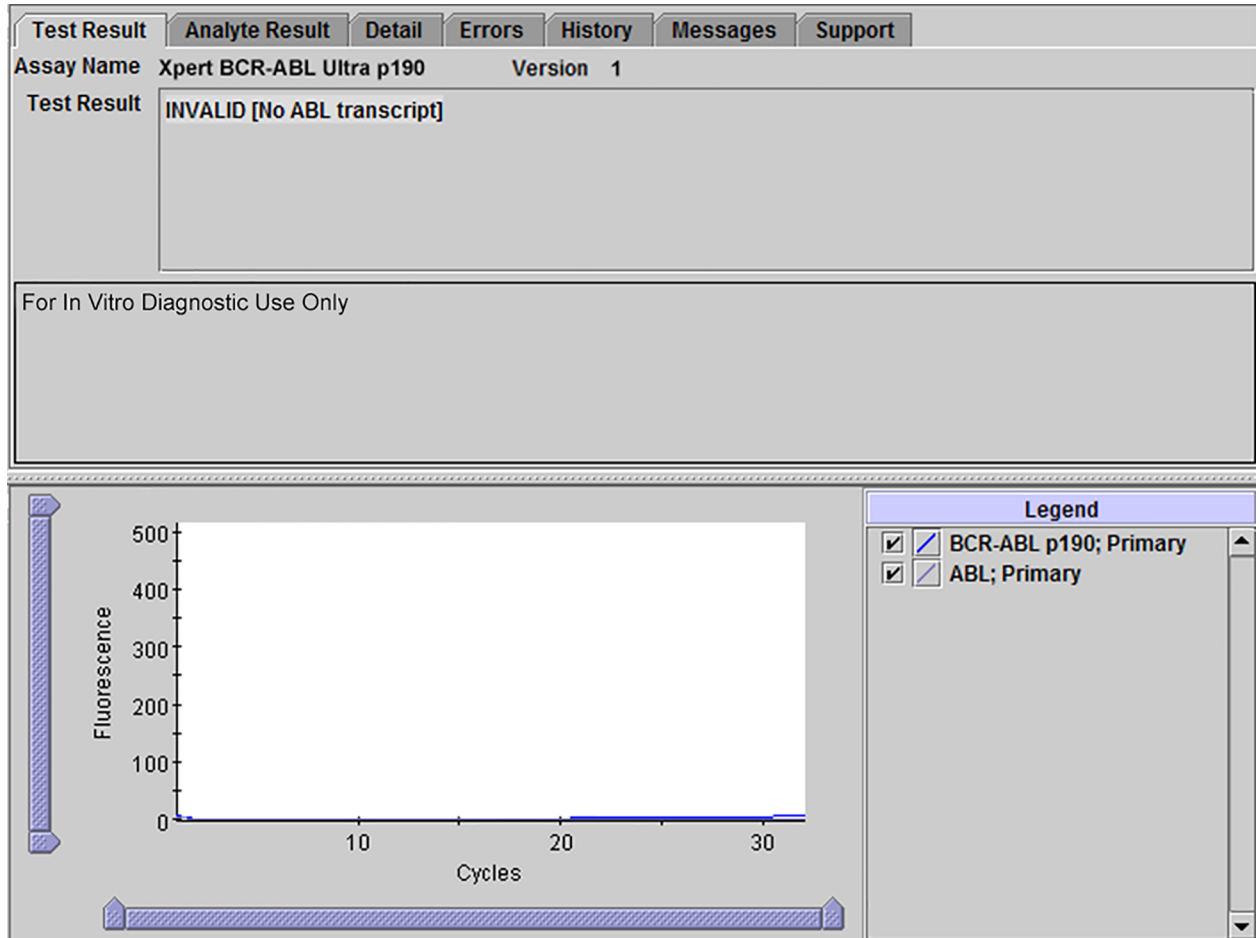
## 14.5 MITÄTÖN [ei ABL-transkriptia] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190:tä ei havaittu ja ABL Ct yhtäsuuri kuin 0.

Kun BCR-ABL p190 joko havaitaan tai ei havaita, GeneXpert -ohjelmisto etsii aluksi ABL Ct:n ja vahvistaa onko ABL Ct enintään 18 ja varmistaa näin ollen että ABL-transkripti oli riittävä (Sufficient ABL transcript). Ks. Osa 16, Vianmääritysopas.

**Esimerkki:** BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 0.

**Tulos:** MITÄTÖN [ei ABL-transkriptia] (INVALID [No ABL transcript]). Ks. Kuva 6.



**Kuva 6. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: MITÄTÖN [ei ABL-transkriptia] (INVALID [No ABL transcript])**

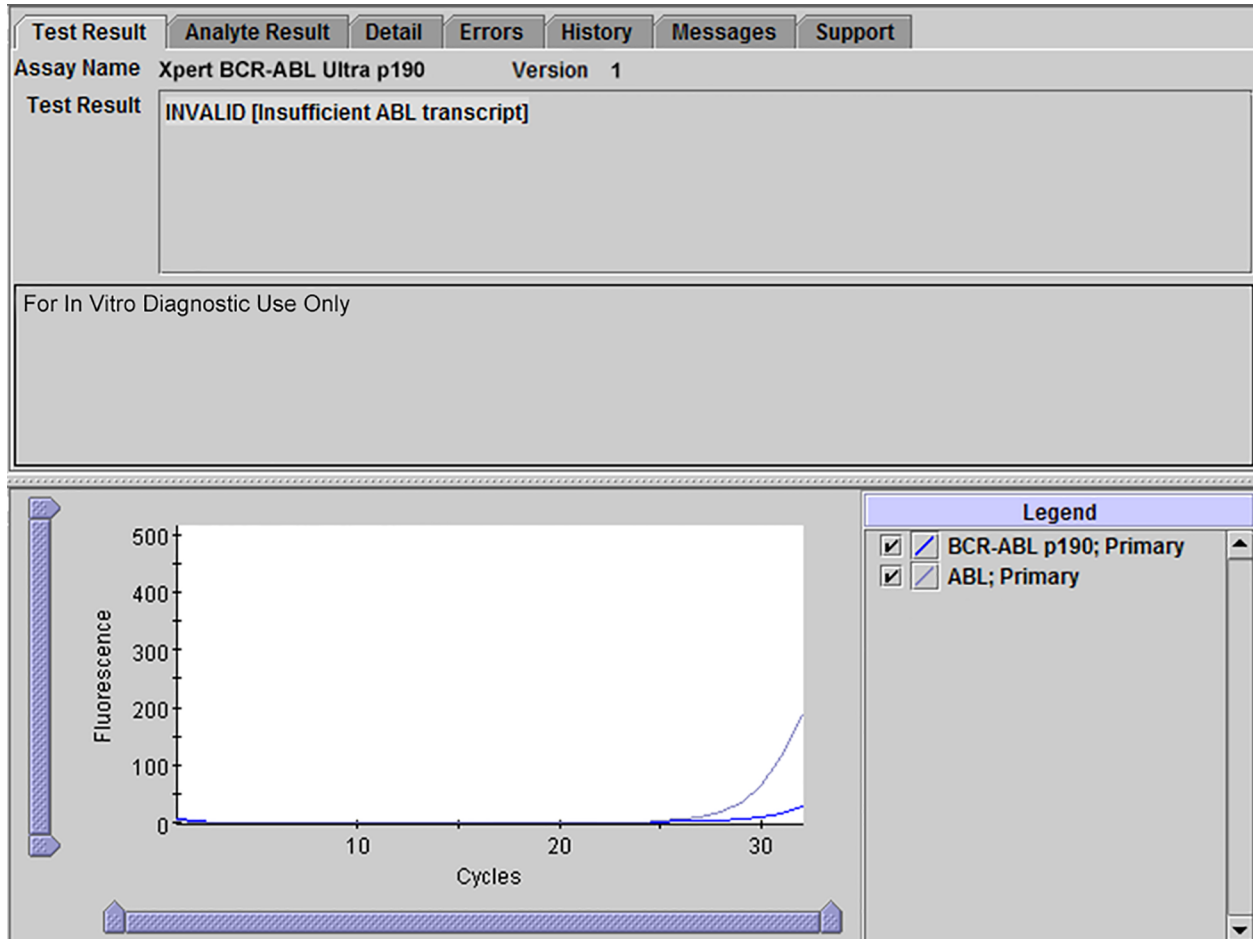
## 14.6 MITÄTÖN [ABL-transkripti riittämätön] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190:tä ei havaittu ja ABL Ct yli 18.

Kun BCR-ABL p190 joko havaitaan tai ei havaita, GeneXpert -ohjelmisto etsii aluksi ABL Ct:n ja vahvistaa onko ABL Ct enintään 18 ja varmistaa näin ollen että ABL-transkripti oli riittävä (Sufficient ABL transcript). Ks. Osa 16, Vianmääritysopas.

**Esimerkki:** BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 on yli 18.

**Tulos:** **MITÄTÖN [ABL-transkripti riittämätön] (INVALID [Insufficient ABL transcript])**. Ks. Kuva 7.



Kuva 7. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: MITÄTÖN [ABL-transkripti riittämätön] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

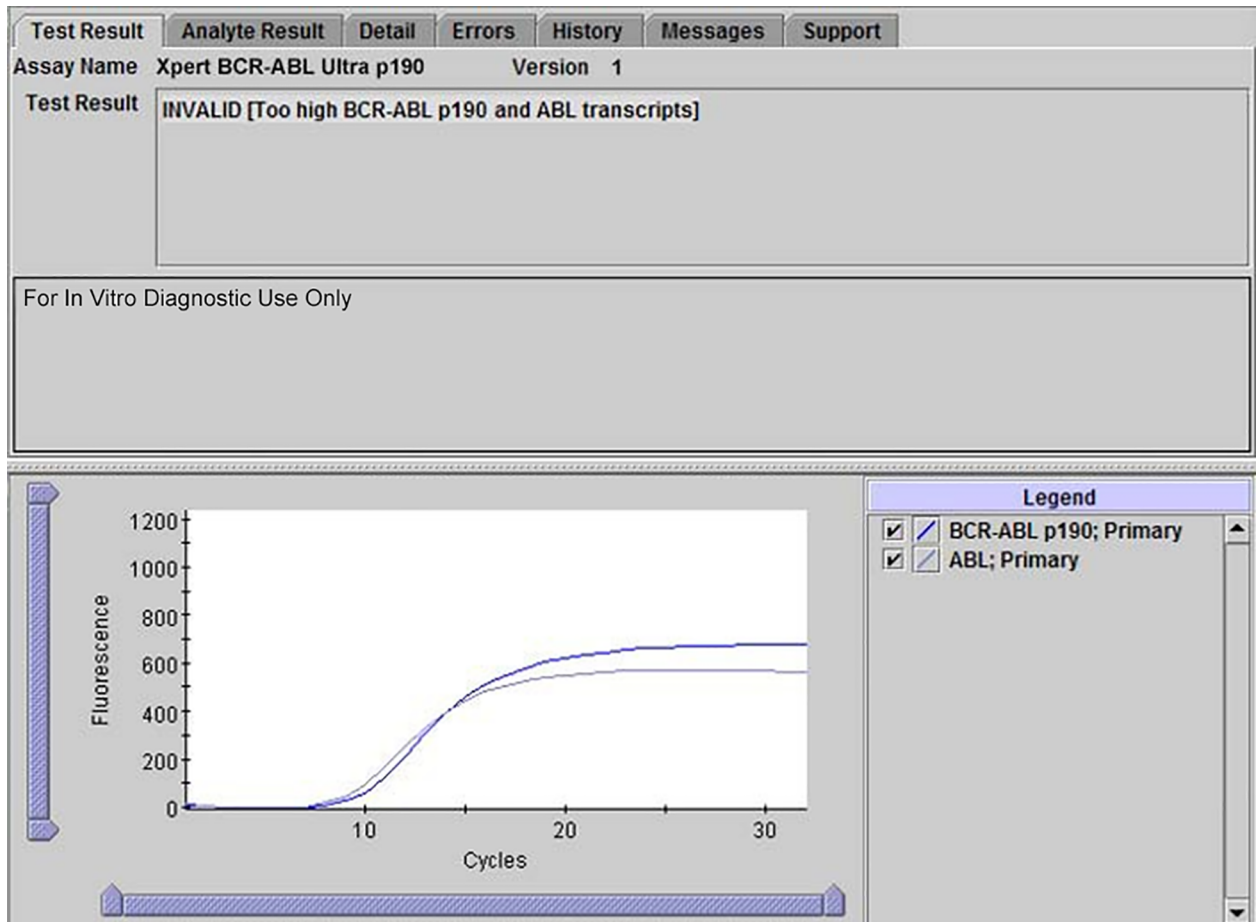
## 14.7 MITÄTÖN [BCR-ABL p190- ja ABL-transkriptit liian korkeat] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 havaittiin ja sekä BCR-ABL p190- että ABL Ct-arvot alle 8.

Kun BCR-ABL p190 joko havaitaan tai ei havaita, GeneXpert -ohjelmisto etsii aluksi ABL Ct:n ja vahvistaa onko ABL Ct enintään 18 ja varmistaa näin ollen että ABL-transkripti oli riittävä (Sufficient ABL transcript). Ks. Osa 16, Vianmääritysopas.

**Esimerkki:** BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 on alle 8.

**Tulos:** **MITÄTÖN [BCR-ABL p190- ja ABL-transkriptit liian korkeat] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. Ks. Kuva 8.



**Kuva 8. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: MITÄTÖN [BCR-ABL p190- ja ABL-transkriptit liian korkeat] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**

## 14.8 VIRHE (ERROR)

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	<b>ERROR</b>					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Kuva 9. GeneXpert Dx Tulosten näyttöikkuna: VIRHE (ERROR)

## 15 Rajoitukset

- Tuote on tarkoitettu vain diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.
- Testiä ei ole tarkoitettu käytettäväksi ulkoisten kalibraattoreiden kanssa.
- Testiä ei ole tarkoitettu päätöksentekoon TKI-hoidon lopettamisesta eikä hoidon lopettamisen jälkeiseen tarkkailuun.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin suorituskyky arvioitiin vain näissä käyttöohjeissa annetuilla menetelmillä. Näihin menetelmiin tehdyt muutokset voivat muuttaa testin suorituskykyä.
- Tämä tuote on validoitu EDTA-putkiin otetuilla verinäytteillä.
- Hyytymisenestoaineena ei saa käyttää hepariinia, sillä se voi estää PCR-reaktion.
- Natriumsitraatti-, leukosyyttikerros- ja luuydinnäytetyyppejä ei ole validoitu.
- Virheellisiä testituloksia saattavat aiheuttaa ohjeiden vastainen näytteenotto, käsittely tai varastointi tai näytesekaannus. Virheellisten tulosten välttämiseksi on käyttöohjeita noudatettava erittäin tarkasti.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi on tarkoitettu vain p190 BCR-ABL -fuusiotranskriptin e1a2 havaitsemiseen. Kykyä havaita muita kuin näissä käyttöohjeissa kuvattuja fuusiotranskriptejä ei ole arvioitu. Testi ei havaitse huomattavia (M-bcr) tai mikrokatkoskohtia, mikrodeleutioita tai mutaatioita.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testiä ei ole tarkoitettu havaitsemaan seuraavia: e13a2/b2a2 ja e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) eikä muita vähäisiä translokaatioita, joita voi esiintyä leukemiatilaiden perifeerisissä verinäytteissä.
- Joidenkin erittäin korkeita valkosoluarvoja (yli 30 miljoonaa solua/ml) sisältävien näytteiden osalta Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi voi raportoida tulokseksi **MITÄTÖN (INVALID)** (tyyppi 2) näytteessä olevan liiallisen BCR-ABL p190- tai ABL-tason johdosta. Lisätietoa, ks. Taulukko 2.
- Joidenkin erittäin alhaisia ABL-transkriptitasoja tai alle 150 000 valkosolua/ml sisältävien näytteiden tulokseksi voidaan raportoida **MITÄTÖN (INVALID)** (tyyppi 1). Määrittämätön tulos ei sulje pois erittäin alhaisten leukemiasolutasojen esiintymistä potilaassa.
- CML p230 -transkripti, jonka mikrokatkoskohta on e19a2, voi aikaansaada testin havaitsemisrajan (0,0065 %) alittavan positiivisen BCR-ABL-tuloksen korkeilla kohdetaasoilla testattuna (>3,52 logia havaitsemisrajan yläpuolella).

- Alukkeen tai koettimen sitoutuvilla alueilla olevat mutaatiot tai polymorfismit voivat vaikuttaa uusien tai tuntemattomien varianttien havaitsemiseen, mikä saattaa aiheuttaa virheellisen negatiivisen tuloksen.
- Joidenkin potilaiden, joiden BCR-ABL1-transkriptitasot ovat erittäin alhaiset (ts. alle havaitsemisrajan 0,0065 %), tulokseksi voidaan raportoida **BCR-ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Havaitsematta jäänyt tulos ei tästä syystä sulje pois alhaisten leukemiasolutasojen esiintymistä potilaassa.
- Testi on validoitu käyttöön GeneXpert Dx System -järjestelmän kanssa (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

## 16 Vianetsintäopas

Taulukko 2. Vianetsintäopas

Testitulokset	Mahdollisia syitä	Ehdotuksia
<b>MITÄTÖN (INVALID)</b>	Tyyppi 1: Endogeenisen ABL-kontrollin häiriö: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huono näytteen laatu</li> <li>• RT-PCR:n estyminen</li> <li>• Jos ABL:n Ct &gt;18 ja/tai pääte piste &lt;200</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tarkista näytteen laatu (esim. näytteen varastointiedellytykset ylitetty, mukaan lukien aika ja lämpötila).</li> <li>• Uusi testi alkuperäisellä näytteellä (jos saatavissa) tai talteen otetulla lyaatilla ja uudella kasetilla, toimenpideohjeet ks. Osa 17.1, Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 1) kyseessä ollen.</li> </ul>
	Tyyppi 2: BCR-ABL-transkriptitasoa ei voida määrittää, koska näytteessä on liikaa BCR-ABL p190- ja/tai ABL-transkriptejä (Ct <8).	Uusi testi alkuperäisellä näytteellä (jos saatavissa) tai talteen otetulla lyaatilla ja uudella kasetilla, toimenpideohjeet ks. Osa 17.2, Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) (koodi 2008) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 2) kyseessä ollen.
<b>VIRHE (ERROR)</b> (koodi 2008)	Paine ylittää raja-arvon (virheviesti 2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tarkista näytteen laatu</li> <li>• Tarkista rajusti koholla oleva WBC-tulos</li> <li>• Uusi testi alkuperäisellä näytteellä (jos saatavissa) tai talteen otetulla lyaatilla ja uudella kasetilla, toimenpideohjeet ks. Osa 17.2, Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) (koodi 2008) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 2) kyseessä ollen.</li> </ul>
<b>VIRHE (ERROR)</b> (koodi 5006, 5007, 5008 ja 5009 <sup>a</sup> )	Koettimen tarkistushäiriö	Uusi testi alkuperäisellä näytteellä (jos saatavissa) tai talteen otetulla lyaatilla ja uudella kasetilla, toimenpideohjeet ks. Osa 17.1, Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 1) kyseessä ollen.
<b>EI TULOSTA (NO RESULT)</b>	Tiedonkeruuhäiriö Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin tai sähkökatkos esiintyi.	Uusi testi alkuperäisellä näytteellä (jos saatavissa) tai talteen otetulla lyaatilla ja uudella kasetilla, toimenpideohjeet ks. Osa 17.1, Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 1) kyseessä ollen.

<sup>a</sup> Tämä ei ole kattava VIRHE (ERROR) -koodien luettelo.

## 17 Testien uusinnat

### 17.1 Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 1) kyseessä ollen

Sellaisten näytteiden testi on uusittava, joiden tulos on **VIRHE (ERROR)** tai **MITÄTÖN (INVALID)** validin Ct-raja-arvon (Ct >18) ylittävän ABL-kynnysarvon tai kynnysasetuksen alittavan päätepisteen (<200) johdosta. Lue myös Taulukko 2.

1. Mittaa verinäytteen määrä:

- Jos verinäytettä on saatavana *riittävästi*, uusi testi alkuperäisellä verinäyteputkella, toimenpide ks. Osa 11.2.1.  
- TAI -
- Jos verinäytettä *ei ole riittävästi*, uusi testi käyttämällä Osa 11.2.1 vaiheessa 12 talteen otettua lyaattia.
  - a. Jos Osa 11.2.1 vaiheessa 12 talteen otettu lyaatti säilytettiin pakastettuna, anna sen sulaa huoneenlämmössä.
  - b. Varmista, että lyaatti on sekoittunut hyvin, sekoittamalla näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia, ja anna kuplien asettua asettamalla se sivuun 3 minuutiksi. Siirry vaiheeseen 2.

2. Siirrä uuteen 50 ml:n kartioputkeen 1 ml talteen otettua lyaattia.

3. Lisää lyaatin sisältävään uuteen kartioputkeen 1,5 ml lysireagenssia (LY).

4. Noudata kohdan Osa 11.2.1 vaiheita 14–17 lopullisen lyaatin valmistamiseksi.

5. Avaa kasetti kantta nostamalla ja siirrä pesureagenssiampullin (1) koko sisältö pesureagenssisäiliöön (pieni aukko). Ks. Kuva 1.

6. Pipetoi valmisteltu näyte kokonaisuudessaan näytesäiliöön (suuri aukko). Ks. Kuva 1.

7. Sulje kasetin kansi. Aloita testi (ks. Osa 11.4).

### 17.2 Uusintatestitoimenpide testituloksen VIRHE (ERROR) (koodi 2008) tai MITÄTÖN (INVALID) (tyyppi 2) kyseessä ollen

Testaa näytteet uudelleen, jos BCR-ABL- ja/tai ABL-transkriptitasot ovat validin Ct-vähimmäisraja-arvon (Ct <8) alapuolella ja/tai kun paineraja ylitetään. Lue myös Taulukko 2.

1. Lisää 100 µl PK:ta (proteinaasi K) uuteen 50 ml:n kartioputkeen.

2. Mittaa verinäytteen määrä:

- Jos verinäytettä on saatavana *riittävästi*, uusi testi alkuperäisellä verinäyteputkella. Varmista, että verinäyte on hyvin sekoitettu kääntämällä verinäyteputkea 8 kertaa ylösalaisin välittömästi ennen pipetointia. Siirry vaiheeseen 3.  
- TAI -
- Jos verinäytettä *ei ole riittävästi*, testi voidaan uusiksi käyttämällä Osa 11.2.1 vaiheessa 12 talteen otettua lyaattia.
  - a. Jos Osa 11.2.1 vaiheessa 12 talteen otettu lyaatti säilytettiin pakastettuna, anna sen sulaa huoneenlämmössä ennen käyttöä. Jos jääkaapissa säilytettyä lyaattia käytetään, anna sen tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä.
  - b. Varmista, että lyaatti on sekoittunut hyvin, sekoittamalla näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 10 sekuntia, ja anna kuplien asettua asettamalla se sivuun 3 minuutiksi. Siirry vaiheeseen 3.

3. Lisää jo proteinaasia K sisältävään putkeen 50 µl alkuperäistä verinäytettä, jos saatavana, tai 80 µl (Osa 11.2.1) vaiheessa 12 talteen otettua lyaattia.

4. Sekoita näytettä koeputkiravistelijalla maksimiasetuksella yhtäjaksoisesti 3 sekuntia.

5. Inkuboi huoneenlämmössä 1 minuutin ajan.

6. Noudata vaiheita 6–13 Osa 11.2.2 lopullisen lyaatin valmistelussa.

7. Avaa kasetti kantta nostamalla ja siirrä pesureagenssiampullin (1) koko sisältö pesureagenssisäiliöön (pieni aukko). Ks. Kuva 1.

8. Pipetoi valmisteltu näyte kokonaisuudessaan näytesäiliöön (suuri aukko). Ks. Kuva 1.

9. Sulje kasetin kansi. Aloita testi (ks. Osa 11.4).

## 18 Odotusarvot

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin vaihteluväli kattaa tärkeät kliiniset KML- ja ALL-leukemian monitorointipäätöksiin vaikuttavat tekijät. Odotusarvot ilmaistaan BCR-ABL p190 -lähetti-RNA:n (e1a2) ja ABL-lähetti-RNA:n välisenä prosenttisuhteena ja vaihteluväli on 0,0065–25 %. Tämän vaihteluvälin alittavat mittaukset raportoidaan havaitsemattomina tai havaitsemisrajan (LoD) alittavina arvoina. Tämän vaihteluvälin ylittävät mittaukset raportoidaan kvantitointirajan (LoQ) ylittävinä arvoina. Yksityiskohtaiset tiedot, ks. Osa 14.

## 19 Kliininen suorituskyky

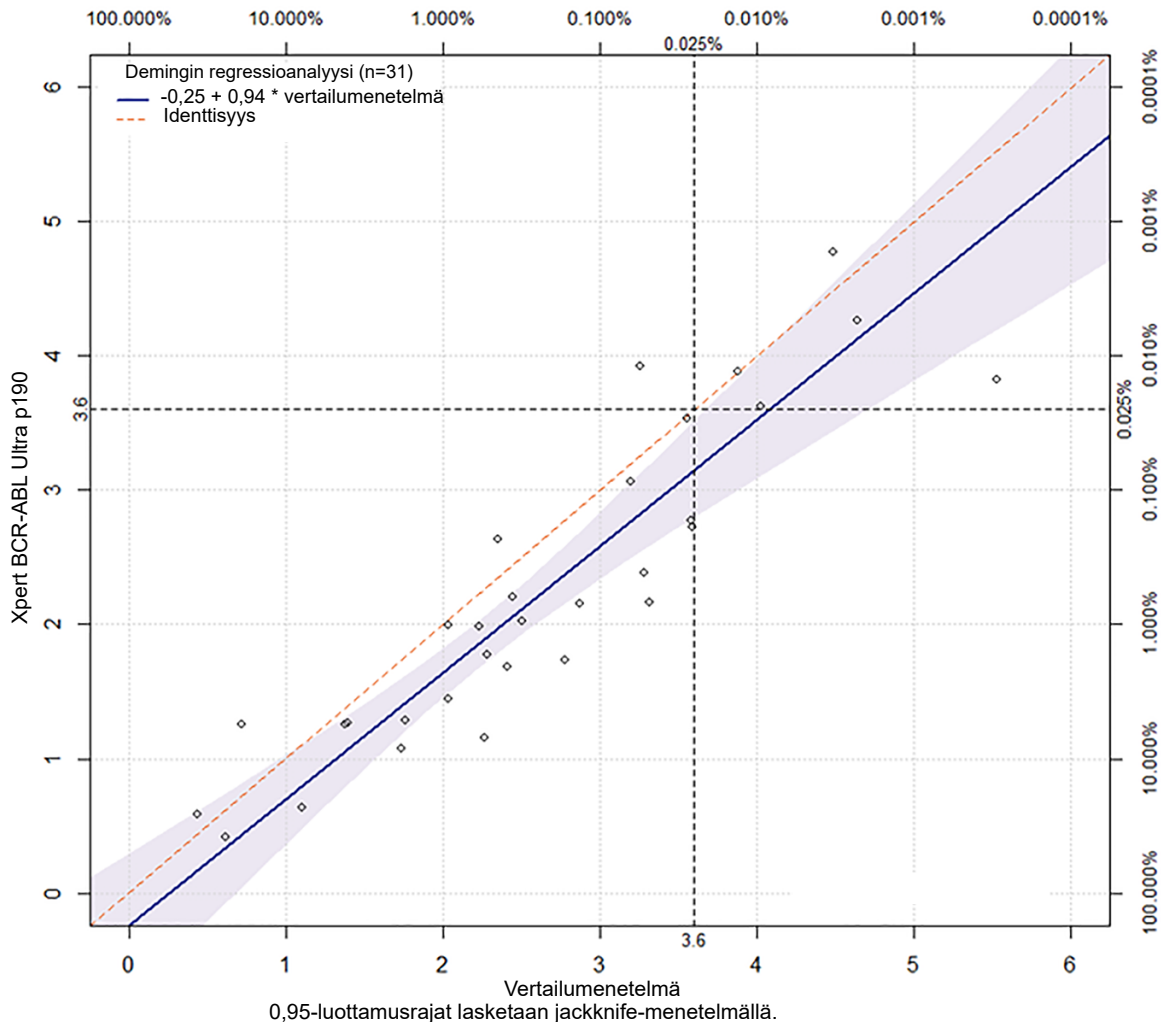
Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin kliininen suorituskyky arvioitiin kolmessa laitoksessa Yhdysvalloissa osana kliinistä monikeskustutkimusta. Tutkimuksessa käytettiin perifeerisiä EDTA-verinäytteitä (PB), jotka otettiin prospektiivisesti akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL) ja kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavilta potilailta hoitoseurannan aikana. Tämän lisäksi tutkimuksessa tutkittiin jäännänyhteitä, joita oli säilytetty pakastettuina kliinisinä lysaatteina ja jotka valmisteltiin saman potilasväestön perifeerisistä EDTA-verinäytteistä. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin suorituskykyä verrattiin molekyyli testiin, joka havaitsee ja kvantifioi mRNA-transkriptit p190:n osalta [t(9;22)(q34;q11)] positiiviseksi CML- ja ALL-potilaksi ilmaisemalla BCR-ABL1-fuusiotranskriptin tyyppiin e1a2 ja joka käyttää ABL-transkriptia endogeenisenä mRNA-kontrollitranskriptina.

Yhteensä 47 näytettä otettiin mukaan tähän tutkimukseen. Näistä 47 näytteestä 9 näytteessä RNA oli < 100 ng/ml, ja ne suljettiin pois analyysistä. Yhteensä 9 näytettä suljettiin pois, joten lopulliseen tietojoukkoon sisällytettiin 38 näytettä. On tärkeää ottaa huomioon, että kaikki pois suljetut 9 näytettä tuottivat validit Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testitulokset.

Tähän tutkimukseen otettujen 38 näytteen osalta potilailta kerättiin ikä- ja sukupuolietiedot. Näytteet saatiin 25 mieheltä (65,8 %) ja 13 naiselta (34,2 %). Kaikki näytteet olivat potilailta, joiden ikä oli 20–88 vuotta keskimääräisen iän ollessa 54,5 vuotta. Kaksikymmentäkolme (61 %) näytettä otettiin potilailta, joilla oli diagnosoitu ALL-leukemia, ja 15 (39 %) näytettä otettiin potilailta, joilla oli diagnosoitu KML-leukemia.

Yhteensä 38 kelvollisesta näytteestä seitsemän (7) näytettä suljettiin pois Demingin regressioanalyysistä, sillä niiden tulos oli negatiivinen vähintään yhden testin osalta. Demingin regressioanalyysiin sisällytettiin kolmekymmentäyksi näytettä, joiden molemmat testit olivat kvantitatiivisten vaihteluvälien sisällä.

Demingin regressioanalyysin prosenttisuhteen (PR) tulokset osoittivat hyvää korrelaatiota Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin ja vertailumenetelmän mittausten välillä mitä prosenttisuhteen mittaukseen tulee. Leikkauspiste oli 0,01 ja kulmakerroin 1,08; molemmat täyttivät hyväksymiskriteerit. Pearsonin r oli 0,814. Log-reduktio (LR) tehtiin prosenttisuhteen tietojakauman normalisoimiseksi. Demingin regressioanalyysi tehtiin käyttämällä LR-mittauksia, ja seuraava Kuva 10 esittää tulokset.



Kuva 10. Demingin regressio - LR

Kuva 10 osoittaa huomattavaa korrelaatiota Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin ja vertailumenetelmän testim välillä Log-reduktio-mittausten suhteen. Demingin regressioanalyysin kulmakerroin on 0,94 ja leikkauspiste -0,25. Demingin regressioanalyysin tulokset log-reduktio-arvojen osalta täyttivät myös hyväksymiskriteerit leikkauspisteen ja kulmakertoimen suhteen. Yleinen korrelaatio (Pearson)  $r=0,904$  oli korkea.

Positiivinen ennakoitu harha 0,01 prosentuaalisessa raportoinnissa (LR: -0,39) sekä jakauma osoittavat, että useimmat näytteet mittaavat korkeampaa p190-transkriptin pitoisuutta Xpert-testillä vertailutestimenetelmään verrattuna. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi osoitti huomattavaa korrelaatiota vertailumenetelmän kanssa (0,904) ja harha oli alhaista log-reduktio-mittauksia käyttämällä. Tässä tutkimuksessa havaittu määrittämättömien prosentti oli 0 % ja myös määrittämättömien hyväksymiskriteeri  $\leq 5$  % täytettiin. Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testi osoitti hyväksyttävää yhdenmukaisuutta vertailumenetelmän kanssa, kuten Demingin regressioanalyysin kulmakerroin ja leikkauspiste osoittavat.

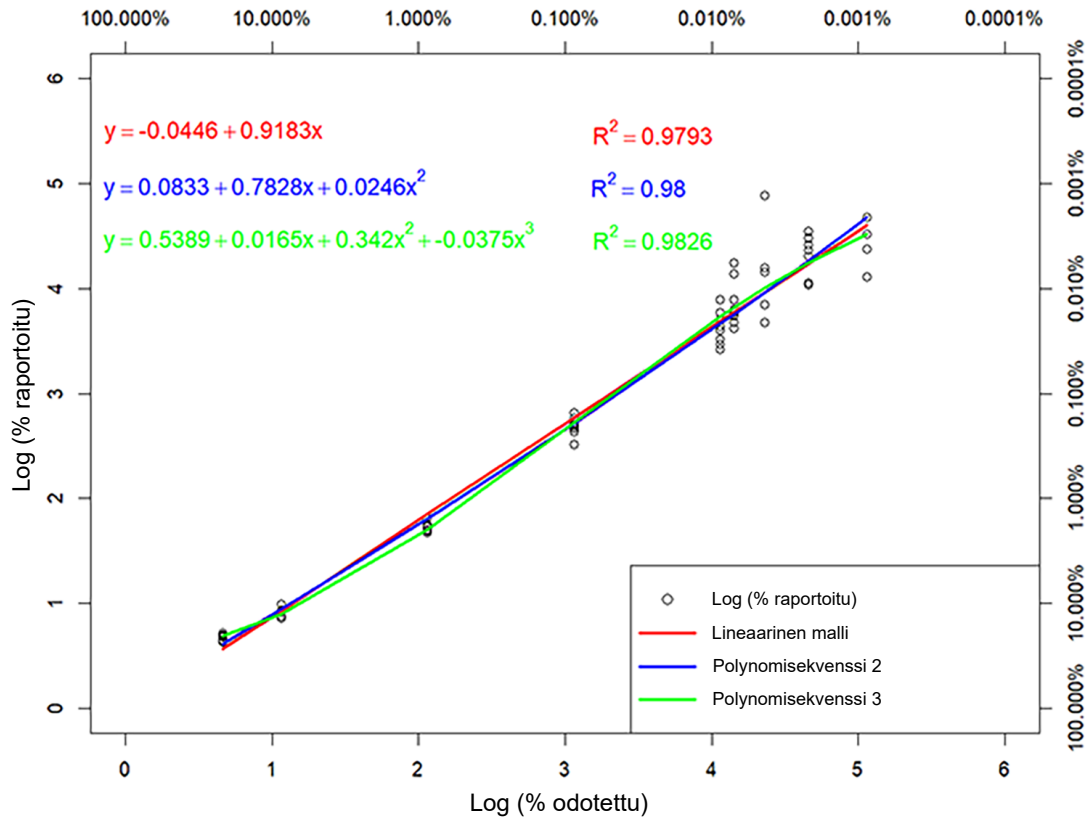
## 20 Analyttinen suorituskyky

### 20.1 Lineaarisuus/dynaaminen vaihteluväli

Lineaarisuus arvioitiin vähäisen katkoskohdan (m-bcr) e1a2 osalta, käyttämällä kokonais-RNA:ta ALL SUP-B15 -solulinjasta. BCR-ABL p190 -transkriptin kokonais-RNA laimennettiin taustalysaatilla, joka valmisteltiin ALL-negatiivisesta kliinisestä näytteestä kohdevaihteluväleille noin 25–0,001 % (LR [log-reduktio] 0,60–LR5). Paneelin jäsenet negatiivinen taso mukaan lukien testattiin kahdella testipakkauserällä 4 rinnakkaisnäytteenä pakkauserää kohti.



Testaus ja tilastolliset analyysit tehtiin CLSI-ohjeistuksen asiakirjan EP06-A mukaan. Lineaariset regressioanalyysit tehtiin ensimmäisen, toisen ja kolmannen polynomisekvenssin osalta. e1a2-katkoskohdan tulos katsottiin lineaariseksi, jos polynomiregression jakautumiskertoimet olivat merkityksettömiä (p-arvot >0,05). Seuraava Kuva 11 esittää lineaarisen regressiokäyrän.



**Kuva 11. e1a2-transkriptin katkoskohdan lineaariset regressiokäyrät**

Taulukko 3 esittää arvioidut regression leikkauskohdat, kulmakertoimet ja R<sup>2</sup>-arvot lineaarisesta mallista.

**Taulukko 3. Regression jakautumiskertoimet lineaarisesta mallista**

Katkoskohta	Leikkauskohta	Kulmakerroin	R <sup>2</sup>
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Kollektiivisesti tiedot tukevat lineaarisuushavaintoa likimäärin välillä 25 %/LR 0,60 ja 0,001 %/LR 5 keskijahonnan ollessa enintään 0,26. Raportoitava vaihteluväli on lineaarisuusrajasta 25 %/LR0,6 kvantitointirajaan 0,0065 %/LR4,19.

## 20.2 Analyttinen herkkyys (havaitsemisraja, kvantitointiraja, nollanäyteraja)

e1a2-transkriptin katkoskohdan havaitsemisraja (LoD) arvioitiin testaamalla positiivisten kliinisten ALL-näytteiden sarjalaimennuksia [>10 %]. Laimennusten tiedot yhdistettiin ja havaitsemisraja arvioitiin probittiregressioanalyysillä. Analyysin tuloksena e1a2-transkriptin katkoskohdan havaitsemisrajaksi arvioitiin 0,0070 %.

Havaitsemisraja vahvistettiin soveltamalla CLSI-ohjeistuksen asiakirjassa EP17-A2 kuvattua ei-parametrasta menetelmää (Taulukko 4). Kolme ainutlaatuista ALL-positiivista, e1a2-transkriptin katkoskohtaa edustavaa näytettä laimennettiin 0,0065 %:n kohdetasolle. Kaksisataaviisitoista rinnakkaisnäytettä testattiin 4 käyttäjän toimesta 3 testipakkauserällä 3 päivän aikana.

Taulukko 4. Vahvistettu havaitsemisraja (%)

Katkoskohta	Positiiviset/ rinnakkaisnäytteet	Positiivisten %	Keskimääräinen %-suhde
e1a2	206/215	96,0 %	0,0065 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190 e1a2-transkriptin havaitsemisraja on 0,0065 %.

Kvantitointiraja (LoQ) arvioitiin havaitsemisraja-analyyseista ja lineaarisuustutkimuksista saaduilla tiedoilla. BCR-ABL p190/ABL-suhteen arvioiden keskimääräinen ja keskihajontaprosentti laskettiin rinnakkaisnäytteiden osalta tasoilla, jotka vastasivat vähintään havaitsemisrajaa ja joiden positiivisuus oli vähintään 95 %. Kvantitointiraja raportoidaan alhaisimpana luotettavasti kvantitointuna BCR-ABL p190/ABL-suhteen prosenttina, joka täyttää tarkkuustavoitteen havaitsemalla e1a2-transkriptin vähintään 95 prosentin varmuudella ja jonka log-reduktion keskihajonta on  $\leq 0,36$  log-yksikköä. Testin kvantitointirajaa rajoittaa testin havaitsemisraja; tästä syystä kvantitointirajan määritettiin olevan sama kuin havaitsemisraja eli 0,0065 %. Tulokset arvioitiin myös keskihajonnan hyväksymiskriteerejä vastaan ( $\leq 0,36$  log-yksikköä), ja ne olivat hyväksytyjen kriteerien sisällä.

Nollanäyterajan (LoB) osalta tehtiin tutkimus, jossa arvioitiin suurin BCR-ABL p190/ABL-suhteen prosentti, joka todennäköisesti havaitaan  $\geq 95$  %:ssa p190-negatiivisia EDTA-kokoverinäytteitä. Testin nollanäyteraja määritettiin 387 validista tietopisteestä sensuroimattomassa ei-parametrisessä analyysissä, kuten CLSI-ohjeistuksen asiakirjassa EP17-A2 kuvataan, ja nollanäyterajaksi arvioitiin 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

### 20.3 Analyyttinen spesifisyys

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin analyttinen spesifisyys arvioitiin testaamalla kahdeltakymmeneltä (20) terveeltä luovuttajalta (ei KLM- tai ALL-leukemiaa) saadut EDTA-kokoverinäytteet. Jokainen näyte testattiin neljänä kappaleena.

BCR-ABL p190 -signaali havaittiin yhdessä näytteessä 80 rinnakkaisnäytteestä, mikä osoitti, että Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin analyttinen spesifisyys BCR-ABL p190 -transkriptin osalta on 98,8 %.

### 20.4 Näytteiden välinen kontaminaatio

Tutkimuksessa osoitettiin, että näytekohtaiset, itsessään kaiken sisältävät, peräkkäin samassa moduulissa ajettut GeneXpert-kasetit estävät näytteiden välisen kontaminaation. Tässä tutkimuksessa negatiiviset näytteet ajettiin samassa GeneXpert-moduulissa erittäin korkeiden positiivisten näytteiden jälkeen. Tutkimuksessa käsiteltiin **NEGATIIVISEN (NEGATIVE)** normaali EDTA-näyte (ALL-negatiivinen veri) samassa GeneXpert-moduulissa välittömästi erittäin **POSITIIVISEN (POSITIVE)** näytteen jälkeen (simuloitu ALL-positiivinen veri), jossa SUP-B15-soluja lisättiin ALL-negatiiviseen vereen, jotta pitoisuusprosentiksi saatiin  $\geq 10$  %. Testiasetelma toistettiin 10 kertaa kunkin näytteen osalta alkaen ja lopettaen negatiivisella näytteellä, kahdella GeneXpert-moduulilla. Tuloksena saatiin 21 negatiivista ja 20 positiivista näytettä moduulia kohti. Kaikkien kahdenkymmenen BCR-ABL p190 -positiivisen näytteen tulos oli oikea **BCR- ABL p190 HAVAITTU [# ,## %] (BCR-ABL p190 DETECTED [# .##%])**, kun taas kaikkien kahdenkymmenen BCR-ABL p190 -negatiivisen näytteen tulos oli oikea **BCR- ABL p190:tä EI HAVAITTU [ABL-transkripti riittävä] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

## 20.5 Mahdollisesti haittaavat aineet

Tutkimuksessa arvioitiin viisi mahdollisesti EDTA-kokoverinäytteissä esiintyvää ainetta, jotka voivat mahdollisesti haitata Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin suorituskykyä. Testatut yhdisteet ja tasot (ks. Taulukko 5) perustuivat CLSI-ohjeistuksen asiakirjaan EP07-A2. Haittaavat aineet testattiin ALL EDTA -kokoverinäytteillä, lisättyinä ALL SUP-B15 -soluilla, jotka edustivat kolmea tasoa ja viittä näytettä tasoa kohti: > 1 %, 0,1–0,02 % ja negatiivinen. Testikontrollit sisälsivät SUP-B15-soluja EDTA-kokoverinäytteessä vastaavalla BCR-ABL p190 -transkriptitasolla ilman haittaavaa ainetta. Kukin ALL-näyte testattiin viiden erillisen haittaavan aineen esiintymisen ja puuttumisen osalta 4 rinnakkaisnäytteenä kohdetta kohti.

Aineen katsottiin olevan haittaamaton, jos sen esiintyessä keskimääräinen havaittu prosenttisuhde oli 3-kertaisen vaihteluvälin sisällä kontrolliin verrattuna.

Mitään kliinisesti merkittävää haittaavaa vaikutusta Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testiin ei havaittu minkään tässä tutkimuksessa arvioidun haittaavan aineen suhteen. Vaikka joissakin testatuissa kohteissa havaittiin jonkin verran vaihtelevuutta ja tilastollisesti merkittäviä eroja (p-arvo < 0,05), testi- ja kontrolliolosuhteiden raportoidut prosenttisuhdet olivat hyväksytyt 3-kertaisen vaihteluvälin sisällä.

**Taulukko 5. -testiä käyttämällä testatut mahdollisesti haittaavat aineet Xpert BCR-ABL Ultra p190**

Haittaavat aineet	Testattu pitoisuus
Konjugoimaton bilirubiini	20 mg/dl
Kokonaiskolesteroli	500 mg/dl
Triglyseridit, yhteensä (lipidit)	3 000 mg/dl
Hepariini	3500 U/l
EDTA (pieni näyte)	900 mg/dl

## 21 Toistettavuus ja tarkkuus

Xpert BCR-ABL Ultra p190 -testin toistettavuus ja tarkkuus arvioitiin monikeskustutkimuksessa CLSI-ohjeistuksen asiakirjan EP05-A3 (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline) ja CLSI-ohjeistuksen asiakirjan EP15-A3 (User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline) mukaan.

Taulukko 6 esittää tähän tutkimukseen valmistellun ja sisällytetyn viiden näytteen paneelin.

**Taulukko 6. Testin toistettavuuspaneeli Xpert BCR-ABL Ultra p190**

Näyttenro	Paneelin kuvaus	Havaittu BCR-ABL p190/ABL -taso (prosenttisuhde)
1	LR1: e1a2	Noin 10 %
2	LR2: e1a2	Noin 1 %
3	LR3: e1a2	Noin 0,1 %
4	LR3.7: e1a2	Noin 0,02 %
5	Negatiivinen	Ei havaittu

Kukin viiden paneelin jäsen testattiin kahdesti kaksi kertaa päivässä kuutena eri päivänä kahden eri käyttäjän toimesta kolmessa eri tutkimuskeskuksessa. Kolmea Xpert BCR-ABL Ultra p190 -pakkauserää käytettiin ja kukin käyttäjä käytti testauksessa yhtä erää (3 tutkimuskeskusta x 2 käyttäjää x 3 erää x 2 päivää (2 päivän testit kasettierää kohti) x 2 ajoa x 2 rinnakkaisnäytettä = 144 rinnakkaisnäytettä/paneelin jäsen).

Taulukko 7. Keskihajonta ja variaatiokerroin (VK) ja prosenttisuhte (PR)

Paneelijäsen	N	Keskiarvo	Tutkimuskeskus		Käytt.		Erä		Päivä		Ajo		Testin sisäinen		Yhteensä	
			KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
LR1: e1a2 (suhde noin 10 %)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (suhde noin 1 %)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (suhde noin 0,1 %)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (suhde noin 0,02 %)	143 <sup>a</sup>	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

<sup>a</sup> Yhden näytteen tulos oli määrittämätön sekä testissä että uusintatestissä.

Kvantitatiiviset arvot ilmoittavan prosenttisuhteen kokonaisvariaatiokerroin (VK %) vaihteli positiivisten näytteiden osalta välillä 25,53-77,30. PR-raportointiarvojen varianssikomponentti ei ylittänyt 50 prosenttia testin kokonaisvariانسista seuraavien tekijöiden osalta: Tutkimuskeskuksesta tutkimuskeskukseen, käyttäjästä käyttäjään, päivästä päivään ja ajosta ajoon. Keskimääräisen PR-quantitatiivisen arvon varianssianalyysi antoi samanlaisia tuloksia.

Taulukko 8. Keskihajonnan ja variaatiokerroimen (VK) Log-yksikön väheneminen (LR)

Paneelijäsen	N	Keskiarvo	Tutkimuskeskus		Käytt.		Erä		Päivä		Ajo		Testin sisäinen		Yhteensä	
			KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
LR1: e1a2 (suhde noin 10 %)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (suhde noin 1 %)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (suhde noin 0,1 %)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (suhde noin 0,02 %)	143 <sup>a</sup>	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

<sup>a</sup> Yhden näytteen tulos oli määrittämätön sekä testissä että uusintatestissä.

Kvantitatiiviset arvot ilmoittavan LR:n prosenttisuhteen kokonaisvariaatiokerroin (VK %) vaihteli positiivisten näytteiden osalta 26,17-88,68 välillä.

## 22 Viitteet

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (KML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet encyclopedia*. August 2007. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=513](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513).
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (viimeisin painos). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (viimeisin painos).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 23 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

### Konsernin pääkonttori

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Puhelin: + 1 408 541 4191  
Faksi: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Puhelin: + 33 563 825 300  
Faksi: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 24 Tekninen tuki

Seuraavien tietojen on oltava käsillä ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

- tuotteen nimi
- eränumero
- instrumentin sarjanumero
- virheviestit (jos niitä on)
- ohjelmistoversio ja soveltuviissa tapauksissa tietokoneen huoltotunnisteen numero

### Yhdysvallat




















Puhelin: + 1 888 838 3222  
Sähköposti: techsupport@cepheid.com

### Ranska

Puhelin: + 33 563 825 319  
Sähköposti: support@cepheideurope.com

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme: [www.cepheid.com/en\\_US/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en_US/support/contact-us).

## 25 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Luettelonumero
	CE-merkintä – Vaatimustenmukaisuus Euroopan talousalueella
	<i>In vitro</i> -diagnoosiin tarkoitettu lääkinällinen laite
	Eräkoodi
	Ei saa käyttää uudelleen
	Viimeinen käyttöpäivä
	Varoitus
	Lue käyttöohjeet
	Valmistaja
	Valmistusmaa
	Sisältö riittää <i>n</i> testiin
	Kontrolli
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Syttyviä nesteitä
	Lisääntymis- ja elinmyrkyllisyys
	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuoja



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Puhelin: + 1 408 541 4191

Faksi: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Puhelin: + 33 563 825 300

Faksi: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland





## 26 Versiohistoria

**Muutosten kuvaus:** 302-6673 versiosta B versioon C

**Tarkoitus:** Päivitykset käyttöohjeisiin

Osa	Muutoksen kuvaus
8.3	Lisätty varoitus, jossa kehoitetaan olemaan avaamatta tai muuttamatta kasetteja hävitettäessä.
11.2.1	Päivitetty huomatus jäljellä olevasta lyaatista.
17	Päivitetty uusintatestauksen ohjeet sekä osion viitteet korjattu.
19	Päivitetty taulukon otsikot kuvassa 10.
21	Päivitetty Toistettavuus ja Tarkuus -sisältö.
25	Lisätty symbolien taulukkoon CH REP- ja maahantuojasymbolit ja -kuvaukset. Lisätty CH REP- ja maahantuojatiedot sekä Sveitsin osoite.
26	Päivitetty versiohistoriataulukkoa.