

Xpert[®] BCR-ABL Ultra

REF GXBCRABL-10

Інструкція із застосування

IVD CE

Заяви про торговельні марки, патенти й авторське право

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] 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.

© 2019–2022 Cepheid.

Cepheid[®], логотип Cepheid, GeneXpert[®] і Xpert[®] є торговельними марками компанії Cepheid, зареєстрованими в США та інших країнах.
Усі інші торгові марки є власністю своїх відповідних власників.

ВНАСЛІДОК ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ ПОКУПЕЦЬ ОТРИМУЄ ПРАВО НА ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ ВІДПОВІДНО ДО ЦЬОЇ ІНСТРУКЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, ЯКЕ НЕ ПІДЛЯГАЄ ПЕРЕДАЧІ. ЖОДНІ ІНШІ ПРАВА НЕ НАДАЮТЬСЯ ПРЯМО, ОПОСЕРЕДКОВАНО АБО НА ПІДСТАВІ ПРАВОВОЇ ПРЕЗУМПЦІЇ. ОКРІМ ЦЬОГО, ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ НЕ ПЕРЕДБАЧАЄ НАДАННЯ ПРАВА НА ЙОГО ПЕРЕПРОДАЖ.

© 2019–2022 Cepheid.

Щоб ознайомитися з описом змін, див. Розділ 27 Історія переглядів.

Хpert[®] BCR-ABL Ultra

Для діагностики *in vitro*

1 Патентована назва

Хpert[®] BCR-ABL Ultra

2 Загальна або звичайна назва

Хpert BCR-ABL Ultra

3 Плановане використання

Тест Хpert BCR-ABL Ultra являє собою діагностичний тест *in vitro* для кількісного визначення мРНК-транскриптів BCR-ABL1 та ABL1 в зразках периферичної крові пацієнтів з діагностованим t(9;22) позитивним хронічним мієлолейкозом (ХМЛ), які експресують гібридні транскрипти BCR-ABL1 типу e13a2 та/або e14a2. В даному тесті використовується автоматизована кількісна технологія полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Тест Хpert BCR-ABL Ultra призначений для вимірювання процентних співвідношень BCR-ABL1 до ABL1 на міжнародній шкалі (IS), а також виражених як log-молекулярне зменшення (величина MR) щодо вихідного рівня, що дорівнює 100 % (IS), у пацієнтів з t(9;22) позитивним ХМЛ під час моніторингу лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК).

Тест не розрізняє гібридних транскриптів e13a2/b2a2 та e14a2/b3a2 і не відстежує інші гібридні рідкі транскрипти, отримані в результаті t(9; 22). Цей тест не призначений для діагностики ХМЛ.

Тест Хpert BCR-ABL Ultra призначений для використання лише у системі Cepheid GeneXpert[®] Dx та системі GeneXpert Infinity.

4 Короткий підсумок та пояснення

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) є одним з найпоширеніших злоякісних гематологічних захворювань і становить близько 15-20 % від усіх випадків захворювання лейкозом.¹ Захворюваність ХМЛ становить 1,8 випадку на 100 000 чоловік, і це означає, що протягом життя у 1 одного з 55 555 людей (чоловіків і жінок) буде діагностований ХМЛ. ²Більш ніж у 95 % пацієнтів з ХМЛ є особлива філадельфійська хромосома (Ph1), яка з'являється в результаті реципрокної транслокації між довгими плечима хромосом 9 і 22. ²Транслокація включає переміщення гена Абельсона, або ABL1 (далі - ABL) хромосоми 9 в область точок розриву (Breakpoint Cluster Region, BCR) хромосоми 22, що призводить до утворення гібридного гена BCR-ABL1 (далі - BCR-ABL). Гібридний ген виробляє BCR-ABL - тирозинкіназу з розрегульованою активністю, яка відіграє ключову роль в розвитку ХМЛ.³ Хpert BCR-ABL Ultra дозволяє виявляти мРНК-транскрипти хромосомної транслокації e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2 для білка p210, які з'являються в результаті розриву в основному кластері двох точок розриву.

Клінічна застосовність моніторингу рівнів мРНК-транскрипту BCR-ABL за допомогою ЗТ-ПЛР була встановлена в міжнародному рандомізованому дослідженні інтерферону і STI571 (International Randomized Study of Interferon and STI571, IRIS), в якому пацієнти отримували терапію інтерфероном та/або інгібітором тирозинкінази (ІТК). BCR-ABL результати були нормалізовані в умовах стандартизованих вихідних даних, загальних для трьох лабораторій, які брали участь в дослідженні.⁴ Згодом була запропонована міжнародна шкала (international scale, IS) для методів моніторингу BCR-ABL з необхідністю прив'язки до двох значень, визначених в дослідженні IRIS, тим самим дозволяючи виражати результати відповідно до загальноприйнятої шкали.⁵ Першим з цих значень є стандартизоване вихідне значення, яке представляє собою 100 % міжнародної шкали (IS). Друге значення є великою молекулярною відповіддю (Major Molecular Response, MMR), яка визначається як триразове логарифмічне (3-log) зменшення

відносно стандартизованого вихідного значення, що становить 0,10 % міжнародної шкали (*IS*)/MR3. 3-log зниження пов'язане зі сприятливим результатом виживання.⁶ Таким чином, міжнародна шкала (*IS*) - це стандартний молекулярний тест, що забезпечує необхідну допомогу клініцистам для управління хворобою хворих на CML.⁶

Тест Xpert BCR-ABL Ultra дозволяє визначати % рівень вмісту мРНК BCR-ABL за міжнародною шкалою (*IS*) за допомогою калібрування до першої міжнародної референтної генетичної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для кількісної оцінки мРНК BCR-ABL. Відповідно до опублікованих рекомендацій⁷, компанією Cepheid розроблені і затверджені вторинні кількісні стандарти, узгоджені з первинною референтною панеллю ВООЗ. Це дозволяє встановити характерний для партії перехідний коефіцієнт, включаючи ефективність аналізу (*E*) і перевідний коефіцієнт (*SF*) для кожної партії наборів тесту Xpert BCR-ABL Ultra. Ефективність калібрування щодо вторинних стандартів перевіряється регулярно.

5 Принцип виконання аналізу

Xpert BCR-ABL Ultra - це автоматизований тест для кількісного визначення рівня транскрипту BCR-ABL у вигляді співвідношення BCR-ABL/ABL. В даному тесті використовується автоматизована кількісна технологія полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі.

Тест виконаний за допомогою системи Cepheid GeneXpert Dx та системи GeneXpert Infinity. У системах GeneXpert об'єднані й автоматично виконуються такі процеси: очищення зразка, ампліфікація нуклеїнових кислот і виявлення цільової послідовності в простих і складних зразках за допомогою аналізів ЗТ-ПЛР та ПЛР. Системи складаються з приладу, персонального комп'ютера та попередньо завантаженого програмного забезпечення для виконання тестів і перегляду результатів. Для роботи із системою потрібні одноразові картриджі GeneXpert, які містять реактиви ЗТ-ПЛР і ПЛР, і у яких відбуваються реакції. Для ознайомлення з повним описом системи див. *GeneXpert Dx System Operator Manual* або *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Тест Xpert BCR-ABL Ultra включає реактиви для виявлення в зразках периферичної крові гібридних генів BCR-ABL, що виникають в результаті двох основних р210 розривів, транслокації e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2, а також транскрипту ABL як ендогенного контролю.^{7,8,9,10,11} Кількість транскрипту BCR-ABL у зразках пацієнта визначається як співвідношення BCR-ABL/ABL, а також логарифмічним молекулярним зменшенням (значення MR) відносно вихідного значення, що становить 100 % міжнародної шкали (*IS*), за допомогою програмного забезпечення GeneXpert.

У кожному тесті Xpert BCR-ABL Ultra є два елементи контролю: ендогенний контроль ABL та контроль якості зонда (PCC). Ендогенний контроль застосовується для нормалізації аналізованої речовини BCR-ABL та підтверджує використання в аналізі достатньої кількості зразка. PCC призначений для перевірки правильності регідратації реактивів, заповнення пробірки для проведення ПЛР, і щоб всі компоненти реакції, у тому числі пробірки і барвники, були присутніми і функціональними в картриджі.

6 Реактиви й прилади

6.1 Матеріали, що входять до комплекту поставки

Комплект Xpert BCR-ABL Ultra (GXBCRABL-10) містить достатньо реактивів для аналізу 10 зразків або проб контролю якості. Комплект включає:

Xpert BCR-ABL Ultra Реактиви	по 10 на набір
• Протеїназа К (ПК)	10 x 130 µl (мкл) у флаконі
• Реактив для лізису (Гуанідин хлорид)	10 x 5,3 ml (мл) у флаконі
• Реактив для промивання (1)	10 x 2,9 ml (мл) в ампулі
• Етанол	
• Гуанідинтіоціанат	
Xpert BCR-ABL Ultra Картриджі тесту з вбудованими реакційними пробірками	10 у кожному комплекті
• Гранули 1, 2, 3 і 4 (ліофілізовані)	По 1 кожного з типів в одному картриджі

- Реактив для ополіскування 2,0 ml (мл) у кожному картриджі
- Реактив для вимивання 2,5 ml (мл) в одному картриджі

CD 1 у кожному комплекті

- Файл з описом тесту (Assay Definition File, ADF)
- Інструкція з імпортування файлу ADF у програмне забезпечення GeneXpert
- Інструкція із застосування (інструкція-вкладиш)

Сертифікат аналізу 1 у кожному комплекті

Примітка Паспорти безпеки речовини (Safety Data Sheets, SDS) можна знайти за адресою www.cepheid.com або www.cepheidinternational.com **на вкладці ПІДТРИМКА (ПОДДЕРЖКА)**.

Примітка Для виготовлення бичачого сироваткового альбуміну (БСА), що входить до складу гранул цього продукту, використовувалася лише плазма крові биків, вирощених у Сполучених Штатах Америки. У їжу биків не додавали білків, отриманих із тканин жуйних тварин, а також інших білків тваринного походження. Усіх тварин обстежили до та після забою. Під час виробництва не відбувалося змішування сировини з іншими матеріалами тваринного походження.

6.2 Необхідні матеріали, що не входять до комплекту поставки

- Прилад GeneXpert Dx або системи GeneXpert Infinity (номер за каталогом залежить від конфігурації): прилад GeneXpert, комп'ютер, сканер штрих-кодів і керівництво оператора.
- Для системи GeneXpert Dx: програмне забезпечення версії GeneXpert Dx 5.1 або вище
- Для системи GeneXpert Infinity-80 та Infinity-48s: програмне забезпечення версії Xpertise 6.6 або вище
- Принтер: Якщо потрібен принтер, зверніться до служби технічної підтримки корпорації Cepheid, щоб організувати придбання рекомендованого принтера.
- Вихрова мішалка
- Мікроцентрифуга (1 000 X g мінімум)
- Піпетки і наконечники з аерозольним фільтром для піпеток
- Конусні пробірки об'ємом 50 ml (мл)
- Хімічно чистий абсолютний спирт

6.3 Рекомендовані матеріали, які не надано

Xpert BCR-ABL IS Panel C130, номер за каталогом C130 є контролем якості від Maine Molecular Quality Controls, Inc.

7 Зберігання та поводження

- Зберігайте вміст комплекту Xpert BCR-ABL Ultra при температурі 2–8°C до закінчення терміну придатності, вказаного на етикетці.
- Не відкривайте картридж, доки не будете готові почати виконання тесту.
- Не використовуйте картриджі із закінченим терміном придатності.
- Реактив для промивання - це прозора, безбарвна рідина. Не використовуйте Реактив для промивання, якщо він став мутним або знебарвленим.
- За двадцять (20) min (хв) до початку процедури витягніть зразок крові, картридж і реактиви для підготовки зразка з місця зберігання, щоб довести їх до кімнатної температури (20°C – 30°C).

8 Застереження та запобіжні заходи

8.1 Загальні

Для діагностики *in vitro*.

Усі біологічні зразки, зокрема, використані картриджі та реактиви, слід вважати можливими переносниками збудників інфекційних захворювань. Через те, що часто ми не знаємо, де можна підхопити інфекцію, усі біологічні зразки повинні оброблятися згідно зі стандартними заходами безпеки. Методичні рекомендації щодо поводження зі зразками надаються Центрами з контролю та профілактики захворювань США (U. S. Centers for Disease Control and Prevention)¹² та Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute).¹³

Дотримуйтеся встановлених у Вашій установі правил техніки безпеки роботи з хімічними речовинами та поводження з біологічними зразками.

Клінічні функціональні характеристики тесту були встановлені лише зі зразком крові, зібраною в пробірках ЕДТК. Функціональні характеристики цього тесту з іншими типами зразків або проб не оцінювалися.

Надійні результати залежать від правильного збору зразків, транспортування, зберігання та обробки. Неправильні результати тесту можуть виникати внаслідок неправильного збору зразків, поводження або зберігання, технічної помилки, змішування зразків або тому, що транскрипт-мішень у зразку є нижче порогу виявлення тесту. Щоб уникнути отримання помилкових результатів, необхідно ретельно дотримуватися інструкцій-вкладиша та інструкцій у *GeneXpert Dx System Operator Manual* та *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Виконання тесту Xpert BCR-ABL Ultra за межами рекомендованого діапазону температур і часу зберігання набору чи зразків може призвести до помилкових або недійсних результатів.

Біологічні матеріали, пристрої для перенесення та використані картриджі слід вважати здатними переносити збудники інфекцій, які потребують стандартних запобіжних заходів. Föðllöw yððúur ïnstíttúttíðön's eðnvíðönméentáäl wáástéé pröðcéðúúrées föör pröðpéer dñíspöösáäl öðf úúséed cáärtríðgées äänd únúúséed gëäägëénts. Ці матеріали можуть мати властивості хімічно небезпечних відходів і вимагати виконання особливих державних або регіональних процедур для їх утилізації. Якщо прийняті в країні або регіоні правила не дають чітких указівок щодо правильної утилізації цих відходів, біологічні зразки та використані картриджі слід утилізувати з дотриманням правил ВООЗ [Всесвітньої організації охорони здоров'я] щодо поводження з медичними відходами та їх утилізації.¹⁴

8.2 Зразок

Дотримуйтеся належних умов зберігання під час транспортування зразка, щоб забезпечити його цілісність (див. Розділ 10). Стабільність зразка під час транспортування в умовах, що відрізняються від рекомендованих, не вивчалася.

Не заморожуйте зразки цільної крові.

Належне збирання зразків, зберігання та транспортування необхідні для правильних результатів.

8.3 Тест/Реактив

Не замінюйте реактиви тесту Xpert BCR-ABL Ultra іншими реактивами.

Відкривайте кришку картриджа Xpert BCR-ABL Ultra тільки для внесення зразка і реактиву для промивання.

Не використовуйте картридж, якщо він упав після виймання з пакування.

Не струшуйте картридж. Струшування або падіння картриджа після відкриття його кришки може призвести до отримання недійсних результатів.

Не розміщуйте наліпку з кодом зразка на кришку картриджа чи на етикетку картриджа зі штрих-кодом.

Не використовуйте картридж із пошкодженою етикеткою штрих-коду.

Не використовуйте картридж із пошкодженою реакційною пробірною.

Рекомендується, щоб картриджі Xpert BCR-ABL Ultra знаходились при кімнатній температурі (20°C - 30°C) при використанні для тестування.

Кожен одноразовий картридж Xpert BCR-ABL Ultra застосовується для виконання одного тесту. Не застосовуйте повторно вже використані картриджі.

Не використовуйте повторно наконечники піпеток.

Не використовуйте картридж із вологою поверхнею або з імовірно порушеною герметичністю кришки.

Не використовуйте картридж Xpert BCR-ABL Ultra, якщо реактив був доданий в неправильний отвір.

Не відкривайте картриджі Xpert BCR-ABL Ultra після завершення тесту.

Надмірно високий вміст лейкоцитів може привести до зростання тиску в картриджі і переривання серії аналізів.

Використовуйте набір піпеток і реактивів виключно для підготовки зразка.


Користуйтеся чистими лабораторними халатами й рукавичками. Для обробки кожного зразка потрібно використовувати нову пару рукавиць.

Якщо зразок або контроль розлився, одягніть рукавиці та використайте паперові рушники, щоб увібрати розлите. Потім ретельно очистіть забруднену поверхню розведеним у співвідношенні 1:10 свіжоприготованим розчином побутового хлорного відбілювача. Кінцева концентрація активного хлору повинна становити 0,5 % незалежно від його концентрації в побутовому відбілювачі у вашій країні. Зачекайте принаймні дві хвилини для необхідного часу контакту. Висушіть робочу поверхню, а потім видаліть із неї надлишки розчину відбілювача за допомогою 70 % денатурованого етилового спирту. Перш ніж продовжувати, дочекайтеся повного висихання поверхні. Також можна дотримуватися стандартних процедур, що передбачені для випадків контамінації або розливу у вашому закладі. У разі забруднення обладнання дотримуйтеся рекомендацій із деконтамінації, що надаються виробником цього обладнання.

9 Небезпечні хімічні фактори^{15,16}

Примітка

Представлена нижче інформація відноситься до всього виробу, який містить протеїназу К, реактив для лізису, реактив для промивання та реактив для ополіскування.

- Символи безпеки УГС ООН: 
- Сигнальне слово: НЕБЕЗПЕЧНО!
- **Заяви про безпеку УГС ООН**
 - Шкідливо в разі ковтання
 - Сильно займиста рідина та пара
 - Викликає подразнення шкіри
 - Викликає серйозне подразнення очей
 - Може викликати сонливість або запаморочення
 - Імовірно, викликає генетичні дефекти.
- **Заяви про заходи безпеки УГС ООН**
 - **Профілактика**
 - Перед використанням отримати спеціальні інструкції.
 - Перед використанням ознайомитися з інструкціями з техніки безпеки.
 - Тримати якнайдалі від джерел нагрівання, іскор, відкритого вогню та (або) гарячих поверхонь. Не палити.
 - Тримати контейнер щільно закритим.
 - Уникайте вдихання туману/парів/спрею.
 - Після використання ретельно вимити.
 - Використовуйте тільки на відкритому повітрі або в добре провітрюваному приміщенні.
 - Користуйтеся захисними рукавичками, одягом, засобами захисту очей і обличчя.
 - Використовувати відповідні індивідуальні засоби захисту.
 - **Заходи реагування**
 - Дії в разі пожежі: Використовувати відповідні засоби пожежогасіння.
 - ДІЇ В РАЗІВДИХАННЯ: Винести пацієнта на свіже повітря та забезпечити йому повний спокій та зручне для дихання положення.
 - У разі поганого самопочуття звернутися в ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР або до лікаря-фахівця чи терапевта.

- Дії В РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ НА ШКІРУ (або волосся): негайно зняти увесь забруднений одяг. Промити шкіру водою або прийняти душ.
- Потрібне спеціальне лікування. Див. додаткову інформацію про першу допомогу.
- Зняти забруднений одяг і випрати його перед повторним використанням.
- У разі подразнення шкіри: звернутися за медичною консультацією або по допомогу.
- У РАЗІ ПОТРАПЛЯННЯ В ОЧІ: обережно промити водою протягом кількох хвилин. Rêémóðvèè sóòntãæct lèènsèèè, iif grèèèèènt ãænd èèãæsy tóò dób. Продовжити промивання.
- Якщо подразнення очей не проходить: звернутися за медичною консультацією або по допомогу.
- Дії у разі впливу або підозри на можливість впливу: звернутися за медичною консультацією або по допомогу.
- **Зберігання/утилізація**
 - Зберігати в охолоджену стані.
 - Зберігати в добре провітрюваному місці. Тримати контейнер щільно закритим.
 - Зберігати під замком.
 - Утилізацію тари та (або) вмісту потрібно виконувати відповідно до місцевих, регіональних, державних і (або) міжнародних норм.

10 транспортування та зберігання зразка

- Зразки цільної крові слід збирати в пробірки з ЕДТА, дотримуючись інструкцій установи. Під час тестування на стабільність зразків було доведено, що зразки крові стабільні до 72 h (год) при зберіганні в охолоджених умовах (5 ± 3 °C). Не слід відокремлювати плазму від клітин.
- Правильне збирання зразків, зберігання та транспортування є надзвичайно важливими для виконання цього тесту. Стабільність зразків при перевезеннях та умовах зберігання, відмінних від перерахованих нижче, не оцінювалася за допомогою тесту Xpert BCR-ABL Ultra.

11 Процедура

11.1 Перед початком

За двадцять (20) min (хвилин) до початку процедури витягніть зразок крові і реактиви для підготовки зразка (у тому числі картриджі) з охолодженого місця зберігання, щоб довести їх до кімнатної температури, і короткочасно обробіть протеїназу К (ПК) у мікроцентрифузі.

Важливо

У разі використання приладу GeneXpert Dx System починайте тест в межах 1 h (год) після внесення в картридж проби, обробленої реактивом для проб. У разі використання системи GeneXpert Infinity System необхідно почати тест і встановити картридж на конвеєрну стрічку протягом 15 min (хвилин) після внесення зразка, обробленого реактивом для проб, в картридж. Термін зберігання, що залишився, відстежується програмним забезпеченням Xpertise. Тести буде виконано до закінчення допустимого одноденного терміну перебування картриджів у системі.

Важливо Перед підготовкою зразка витягніть картридж з картонної упаковки. (Див. Розділ 11.3.)

11.2 Підготовка зразка

1. Додайте 100 µl (мкл) протеїнази К на дно нової конусної пробірки об'ємом 50 ml (мл).
2. Переконайтеся, що зразок крові добре перемішаний, перевернувши пробірку для збору крові 8 разів безпосередньо перед піпетуванням. Див. Інструкції виробника для кожного типу пробірки з ЕДТА для збору крові.
3. Додайте в пробірку, яка вже містить протеїназу К, 4 ml (мл) зразка крові.
4. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 3 sec (сек).
5. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 1 min (хв).
6. У цю ж пробірку додайте 2,5 ml (мл) реактиву для лізису.

Примітка Відкладіть реактив для лізису, що залишився, щоб використати його знову в етапі 13.

7. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
8. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 5 min (хв).
9. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
10. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 5 min (хв).
11. Перемішайте зразок шляхом постукування по дну пробірки 10 разів.
12. Перенесіть 1 ml (мл) підготовленого лізату в нову конусну пробірку об'ємом 50 ml (мл).

Примітка Залишок лізату можна зберігати при температурі 2–8 °C до 4 h (год) або при температурі -20 °C або нижчій до 24 weeks (тижнів).

13. Тòó theé nêw sðóníçæãl tùùbêé sðóntæãíñíng lysæãtêé, æãdd 1.5 mL ðóf rêétæãíñééd Lysís Rêéæãgêént (LY) frðóm Stêþ 6.
14. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
15. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 10 min (хв).
16. У цю ж конусну пробірку додайте 2 ml (мл) хімічно чистого абсолютного спирту (постачається окремо).
17. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек). Відкладіть на деякий час.
18. Утилізуйте весь обсяг протейнази К або реактивів для лізису, що залишився.

11.3 Підготовка картриджа

Щоб додати зразок до картриджа Xpert BCR-ABL Ultra:

1. Вийміть картридж із картонної упаковки.
2. Огляньте картридж на предмет відсутності пошкоджень. У разі пошкодження не використовуйте його.
3. Відкрийте картридж, піднявши кришку картриджа, і перенесіть весь вміст ампули реактиву для промивання (1) в камеру реактиву для промивання (малий отвір). Див. Рисунок 1.
4. За допомогою піпетки перенесіть весь обсяг підготовленого зразка в камеру для зразка (великий отвір). Див. Рисунок 1.

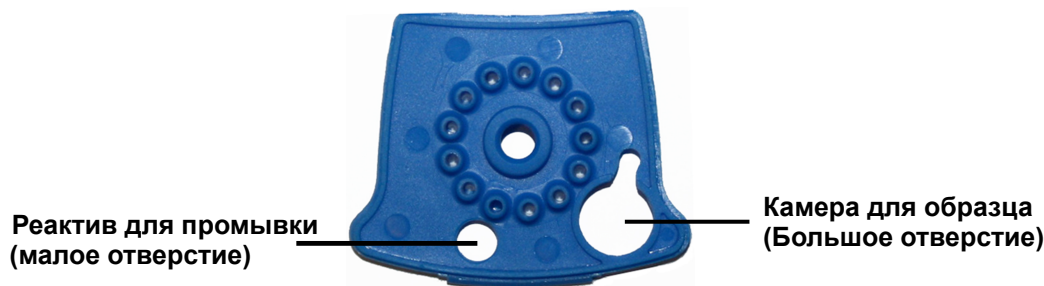


Рисунок 1. Xpert BCR-ABL Ultra Картридж тесту (вигляд згори)

5. Закрийте кришку картриджа. Переконайтеся, що кришка надійно зафіксована на місці. Розпочніть тест (див. Запуск тесту).

11.4 Запуск тесту

Важливо Thêë Xpêërtíisêë sðóftwáarêë systêëm tráácks thêë rêémáãíñíng shêëlf líífêë sðó tháàt têests áàrêë rüün pñíðòr tòó thêë ðòñêë hðöüür ðònbðããrd êëxpñíráátíðòñ.

Важливо У разі використання системи GeneXpert Dx перед початком аналізу переконайтеся, що в системі працює програмне забезпечення GeneXpert Dx версії 5.1 або вище та що файл з описом тесту імпортовано до цього програмного забезпечення. Розпочніть тест протягом 1 h (год) після додавання зразка в картридж.

Важливо У разі використання системи *GeneXpert Infinity* перед початком аналізу переконайтеся, що в системі працює програмне забезпечення Xpertise версії 6.6 або вище та що файл з описом тесту імпортовано до цього програмного забезпечення. Поставте картридж на конвеєр протягом 15 min (хв) після додавання зразка до картриджа.

У цьому розділі перераховуються основні дії під час виконання тесту. Докладні інструкції див. в керівництві оператора системи *GeneXpert Dx* або керівництві оператора системи *GeneXpert Infinity*, залежно від використовуваної моделі.

Примітка Дії, які Ви виконуватимете, можуть відрізнятись, якщо системний адміністратор змінить установлений за замовчуванням порядок роботи системи.

1. Увімкніть прилад GeneXpert:

- У разі використання *приладу GeneXpert Dx* спочатку потрібно увімкнути прилад GeneXpert Dx, а потім комп'ютер. The GeneXpert software will automatically. В іншому разі двічі клацніть піктограму програмного забезпечення GeneXpert Dx на робочому столі Windows®.

або

- Якщо використовується прилад *GeneXpert Infinity*, увімкніть його. Програмне забезпечення Xpertise запуститься автоматично. В іншому разі двічі клацніть піктограму програмного забезпечення Xpertise на робочому столі Windows®.

2. Увійдіть у програмне забезпечення системи приладів GeneXpert, використовуючи своє ім'я користувача та пароль.

3. У вікні системи GeneXpert натисніть **Створити аналіз (Создать анализ)** (для GeneXpert Dx) або пункт **Команди (Команды)**, а потім **Замовити тест (Заказать тест)** (для Infinity). Відкриється вікно **Створити аналіз (Создать анализ)**. З'явиться діалогове вікно **Сканувати штрих-код ID пацієнта (Сканировать штрих-код ID пациента)**.

4. Відскануйте або введіть вручну ID пацієнта (ID пациента). Переконайтеся в правильності введеного вручну ID пацієнта (ID пациента). ID пацієнта (ID пациента) пов'язується з результатами тесту та вказується у вікні **Переглянути результати (Просмотреть результаты)** і в усіх звітах. З'явиться діалогове вікно **Сканувати штрих-код ID зразка (Сканировать штрих-код образца)**.

5. Відскануйте або введіть вручну ID зразка (ID образца). Переконайтеся в правильності введеного вручну ID зразка (ID образца). ID зразка (ID образца) пов'язується з результатами тесту та вказується у вікні **Переглянути результати (Просмотреть результаты)** і в усіх звітах. З'явиться діалогове вікно **Сканувати штрих-код картриджа (Сканировать штрих-код картриджа)**.

6. Відскануйте штрих-код на картриджі. На основі інформації, прочитаної зі штрих-коду, програмне забезпечення автоматично заповнює такі поля: Вибрати аналіз (Выбрать анализ), ID партії реактиву (ID партии реактива), СН картриджу (СН картриджа) та Термін придатності (Срок годности).

Примітка Якщо штрих-код картриджа тесту не сканується, повторіть аналіз з новим картриджем. Якщо після сканування штрих-коду картриджа в програмному забезпеченні файл з описом тесту недоступний, з'явиться екран із вказівкою, що файл з описом тесту не завантажений в систему. Якщо з'явиться такий екран, зверніться в службу технічної підтримки корпорації Cepheid.

7. Виберіть пункт **Почати аналіз (Начать анализ)** (для GeneXpert Dx) або **Надіслати (Отправить)** (для Infinity). У діалоговому вікні, яке з'являється, за потреби введіть свій пароль.

8. У разі використання системи *GeneXpert Infinity* помістіть картридж на конвеєрну стрічку. Завантаження картриджа відбудеться автоматично, буде виконано тест, а потім використаний картридж буде переміщено в контейнер для відходів.

або

Для приладу GeneXpert Dx:

- Відкрийте дверцята модуля приладу з миготливим зеленим індикатором і завантажте картридж.
- Закрийте дверцята. Потім тест починається й зелений індикатор перестає блимати. Після завершення тесту світловий індикатор вимикається.
- Перш ніж відкривати дверцята модуля, дочекайтеся розблокування системою замка дверцят. Потім витягніть картридж.
- Використані картриджі слід викидати у відповідні контейнери для збору відходів зразків згідно зі стандартними правилами, прийнятими в установі.

Примітка Час до отримання результату становить менше ніж 2,5 години (приблизно 30 хвилин - підготовка зразка і 1 година 45 хвилин - час виконання тесту).

12 Перегляд і друк результатів

У цьому розділі перелічено основні дії з перегляду та друку результатів. Докладні інструкції щодо друку та перегляду результатів див. у *керівництві оператора системи GeneXpert Dx* або *керівництві оператора системи GeneXpert Infinity*, залежно від використовуваної моделі.

1. Щоб переглянути результати, клацніть піктограму **Переглянути результати (Просмотреть результаты)**
2. Коли тест буде завершено, натисніть кнопку **Звіт (Отчет)** у вікні **Переглянути результати (Просмотреть результаты)**, щоб переглянути звіт і (або) отримати його у форматі PDF.

13 Контроль якості

Кожен картридж включає ендогенний контроль (ABL) і контроль якості зондів (Probe Check Control, PCC).

Ендогенний контроль (ABL) - Ендогенний контроль (ABL) перевіряє, що у тесті використовується достатня кількість зразка. Крім того, цей контроль дозволяє виявити пов'язане зі зразком інгібування реакції у разі використання методу ПЛР у режимі реального часу. Контроль ABL вважається пройденим, якщо його результат відповідає визначеним критеріям прийнятності.

Контроль якості зондів (PCC) - перед початком ПЛР системою GeneXpert Dx вимірюється флуоресцентний сигнал від зондів для перевірки регідратації гранул, заповнення реакційної пробірки і функціональності всіх компонентів реакції в картриджі. Контроль PCC вважається пройденим, якщо його результат відповідає визначеним критеріям прийнятності.

14 Інтерпретація результатів

Інтерпретація результатів здійснюється системою GeneXpert автоматично на підставі вимірів флуоресцентних сигналів і вбудованих алгоритмів розрахунку. Вони чітко відображаються у вікні **Переглянути результати (Просмотреть результаты)**. Можливі результати та їх інтерпретації наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1. Xpert BCR-ABL Ultra Результати тесту та їх інтерпретація

Результат	Інтерпретація
<p>ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)</p> <p>Див Рисунок 2, Рисунок 3, Рисунок 4</p>	<p>Виявлено транскрипт BCR-ABL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) - Транскрипт BCR-ABL було виявлено, значення порогу циклу (cycle threshold, Ct) знаходиться в дійсному діапазоні, і кінцева точка вище порогового значення. • Можливі позитивні результати: <ul style="list-style-type: none"> • ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [#.## % (IS) і MR#.##]; Рисунок 2. • ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхньої межі кількісного визначення]; Рисунок 3. • ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Нижче межі визначення; >MR4.52/<0,003 % (IS)]; Рисунок 4. • ABL - ПРОЙДЕНО (ABL – PASS); транскрипт ABL виявлений, значення порогу циклу (cycle threshold, Ct) знаходиться в дійсному діапазоні, і кінцева точка вище порогового значення. • Якщо значення Ct для ABL нижче 18, мінімальна кількість копій ABL, присутніх в реакції, становить 32 000.^{17,18} • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
<p>НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)</p> <p>Див. Рисунок 5.</p>	<p>Транскрипт BCR-ABL не виявлено.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатній транскрипт ABL] - Транскрипт BCR-ABL не виявлено і значення порогу циклу (cycle threshold, Ct) знаходиться вище дійсного порогового значення циклу. • ABL - ПРОЙДЕНО (ABL – PASS); транскрипт ABL виявлений, значення порогу циклу (cycle threshold, Ct) знаходиться в дійсному діапазоні, і кінцева точка вище порогового значення • Якщо значення Ct для ABL нижче 18, мінімальна кількість копій ABL, присутніх в реакції, становить 32 000.^{17,18} • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
<p>НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)</p> <p>Див. Рисунок 6.</p>	<p>Рівень транскрипту BCR-ABL не можливо визначити.</p> <ul style="list-style-type: none"> • НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) - Рівень транскрипту BCR-ABL не можливо визначити, так як зразок містить зайву кількість транскрипту BCR-ABL і /або транскрипту ABL. Див. Розділ 17 для додаткових інструкцій щодо повторного тесту зразка. • ABL - НЕ ПРОЙДЕНО (ABL - НЕ ПРОЙДЕН) - поріг циклу (cycle threshold, Ct) ABL не перебуває у дійсному діапазоні або кінцева точка нижче порогового значення. Див. Розділ 17 для додаткових інструкцій щодо повторного тесту зразка. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
<p>ПОМИЛКА (ОШИБКА)</p> <p>Див. Рисунок 7.</p>	<p>Рівень транскрипту BCR-ABL не можливо визначити. Див. Розділ 17 для додаткових інструкцій щодо повторного тесту зразка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (BCR-ABL – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • ABL – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (ABL – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Контроль якості зондів — НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН) - всі або одну перевірку в межах контролю якості зондів не пройдено. • Контроль якості зондів ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) або Н/З (незастосовно) (Н/П (неприменимо)) і переривання тиску. <p>Якщо перевірку зразка пройдено або показано Н/З, помилка сталася через вихід за межі прийнятного діапазону максимальної межі тиску або збій компонента системи.</p>

Результат	Інтерпретація
НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	<p>Рівень транскрипту BCR-ABL не можливо визначити. Зібрано недостатньо даних, щоб отримати результат аналізу. Наприклад, це може відбутися, якщо оператор перервав поточний процес аналізу. Див. Розділ 17 для додаткових інструкцій щодо повторного тесту зразка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (BCR-ABL – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • ABL – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (ABL – НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Контроль якості зондів — Н/З (незастосовно) (Н/П (неприменимо))

14.1 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [#.## % (IS) і MR#.##]

BCR-ABL виявлено на рівні #.## % (IS) і MR#.##.

Для результату **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [#.## % (IS) і MR#.##]** BCR-ABL можна виявити за допомогою Ct BCR-ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного границі відсічення "32" і Ct ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного "18". Програмне забезпечення GeneXpert розраховує % за міжнародною шкалою (IS), використовуючи наступне рівняння, де значення дельта Ct (ΔCt) отримано з Ct ABL мінус Ct BCR-ABL:

$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{перевідний коефіцієнт (SF)}$$

Перевідний коефіцієнт (*Scaling Factor, SF*) - це характерний для партії параметр, який включений в штрих-код картриджа. Значення цього коефіцієнту і характерної для набору партії Ефективності ($E_{\Delta Ct}$) визначаються при тестуванні в рамках контролю якості для кожної партії наборів тесту з використанням вторинних стандартів на основі міжнародної референтної генетичної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для кількісної оцінки транскрипту BCR-ABL.⁷ Використовувані разом вторинні стандарти і характерні для партії значення $E_{\Delta Ct}$ і перевідного коефіцієнту, *SF*, дозволяють прив'язати кількісні результати аналізу до міжнародної шкали, *IS*. В даному прикладі використовується значення $E_{\Delta Ct}$ рівне 1,92, і значення перевідного коефіцієнту (*SF*), рівне 1,22.

Примітка

Приклад: Характерні для партії значення $E_{\Delta Ct} = 1,92$; $SF = 1,22$
Отримані в аналізі значення Ct ABL = 11,3; Ct BCR-ABL = 18,0; $\Delta Ct = -6,7$
 $\% (IS) = 1,92^{(-6.7)} \times 100 \times 1,22 = 1,54 \% (IS)$
 $MRx.xx = \log_{10}[100/\text{визначений } \%$
 $(IS)] = \log_{10}(100) - \log_{10}(1,54) = 2 - \log_{10}(1,54) = MR1.81$

Результат: **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [1,54 % (IS) і MR1.81]**. Див. Рисунок 2.

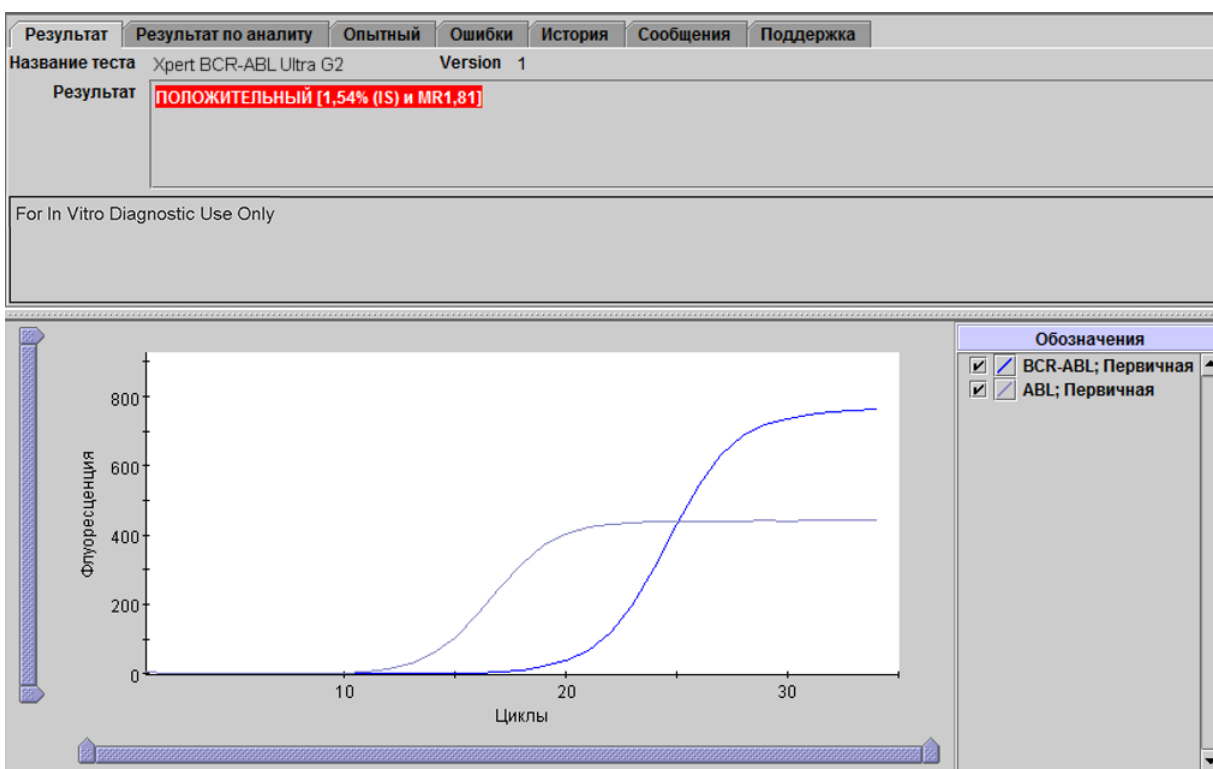


Рисунок 2. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [1,54 % (IS) і MR1,81]

14.2 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхнього значення LoQ]

BCR-ABL було виявлено на рівні $>55\%$ (IS) і $<MR0.26$.

Для результату **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхнього значення LoQ]** BCR-ABL можна виявити за допомогою Ct BCR-ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного границі відсічення "32" і Ct ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного "18". Програмне забезпечення GeneXpert розраховує % за міжнародною шкалою (IS), використовуючи наступне рівняння, де значення дельта Ct (ΔCt) отримано з Ct ABL мінус Ct BCR-ABL:

$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{перевідний коефіцієнт} (SF)$$

Перевідний коефіцієнт (*Scaling Factor, SF*) - це характерний для партії параметр, який включений в штрих-код картриджа. Значення цього коефіцієнту і характерної для набору партії Ефективності ($E_{\Delta Ct}$) визначаються при тестуванні в рамках контролю якості для кожної партії наборів тесту з використанням вторинних стандартів на основі міжнародної референтної генетичної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для кількісної оцінки транскрипту BCR-ABL.⁷ Використовувані разом вторинні стандарти і характерні для партії значення $E_{\Delta Ct}$ і перевідного коефіцієнту, *SF*, дозволяють прив'язати кількісні результати аналізу до міжнародної шкали, IS. В даному прикладі використовується значення $E_{\Delta Ct}$ рівне 1,92, і значення перевідного коефіцієнту (*SF*), рівне 1,10.

Примітка

Приклад:

Характерні для партії значення $E_{\Delta Ct} = 1,92$; $SF = 1,10$

Отримані в аналізі значення Ct ABL= 13,4; Ct BCR-ABL = 14,2; $\Delta Ct = -0,8$

$\% (IS) = 1,92^{(-0,8)} \times 100 \times 1,10 = 65\%$ є більшим, ніж визначена верхня межа LoQ аналізу при 55 % (IS)

$MRx.xx = \log_{10}[100/\text{визначений \% (IS)}] = \log_{10}(100) - \log_{10}(65) = 2 - \log_{10}(65) = MR0.19$ є меншим, ніж визначена верхня межа LoQ аналізу при MR0.26.

Результат: **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхнього значення L]**. Див. Рисунок 3.

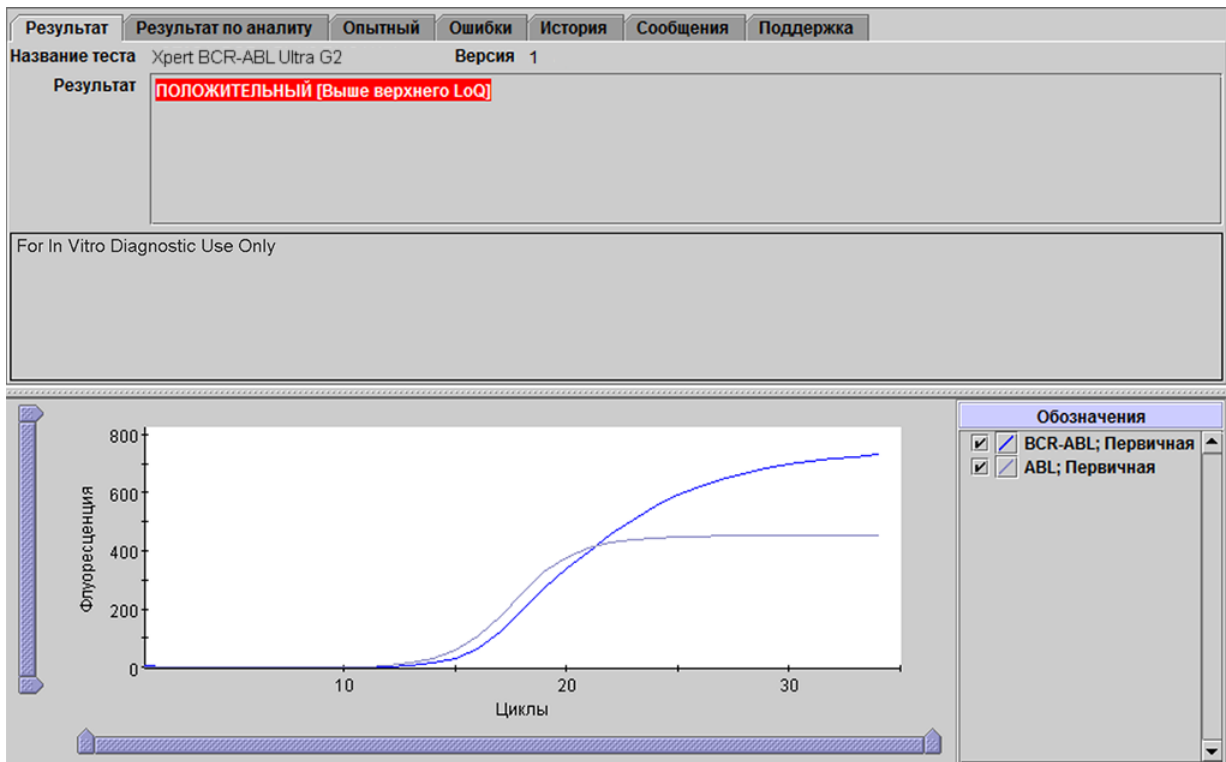


Рисунок 3. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхнього значення LoQ]

14.3 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [нижче LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]

BCR-ABL було виявлено на рівні <0.0030% (IS) and >MR4.52.

Для результату **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [нижче LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]** BCR-ABL можна виявити за допомогою Ct BCR-ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного границі відсічення "32" і Ct ABL більшого або рівного "8" і меншого або рівного "18". Програмне забезпечення GeneXpert розраховує % за міжнародною шкалою (IS), використовуючи наступне рівняння, де значення дельта Ct (ΔCt) отримано з Ct ABL мінус Ct BCR-ABL

$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{перевідний коефіцієнт} (SF)$$

Перевідний коефіцієнт (*Scaling Factor, SF*) - це характерний для партії параметр, який включений в штрих-код картриджа. Значення цього коефіцієнту і характерної для набору партії Ефективності ($E_{\Delta Ct}$) визначаються при тестуванні в рамках контролю якості для кожної партії наборів тесту з використанням вторинних стандартів на основі міжнародної референтної генетичної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для кількісної оцінки транскрипту BCR-ABL.⁷ Використовувані разом вторинні стандарти і характерні для партії значення $E_{\Delta Ct}$ і перевідного коефіцієнту, *SF*, дозволяють прив'язати кількісні результати аналізу до міжнародної шкали, IS. В даному прикладі використовується значення $E_{\Delta Ct}$ рівне 1,91, і значення перевідного коефіцієнту (*SF*), рівне 1,14.

Примітка

Приклад: Характерні для партії значення $E_{\Delta Ct} = 1,91$; $SF = 1,14$

Отримані в аналізі значення Ct ABL = 12,5; Ct BCR-ABL = 29; $\Delta Ct = -16,6$

$$\% (IS) = 1,91^{(-16,6)} \times 100 \times 1,14 = 0,0025 \% \text{ є нижчим, ніж визначена LoD аналізу при } 0,0030 \% (IS)$$

$$MRx.xx = \log_{10}[100/\text{визначений \% (IS)}] = \log_{10}(100) - \log_{10}(0,0025) = 2 - \log_{10}(0,0025) = MR4.60 \text{ є більшим, ніж визначена LoD аналізу при } MR4.52.$$

Результат: **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [нижче LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]**. Див. Рисунок 4.

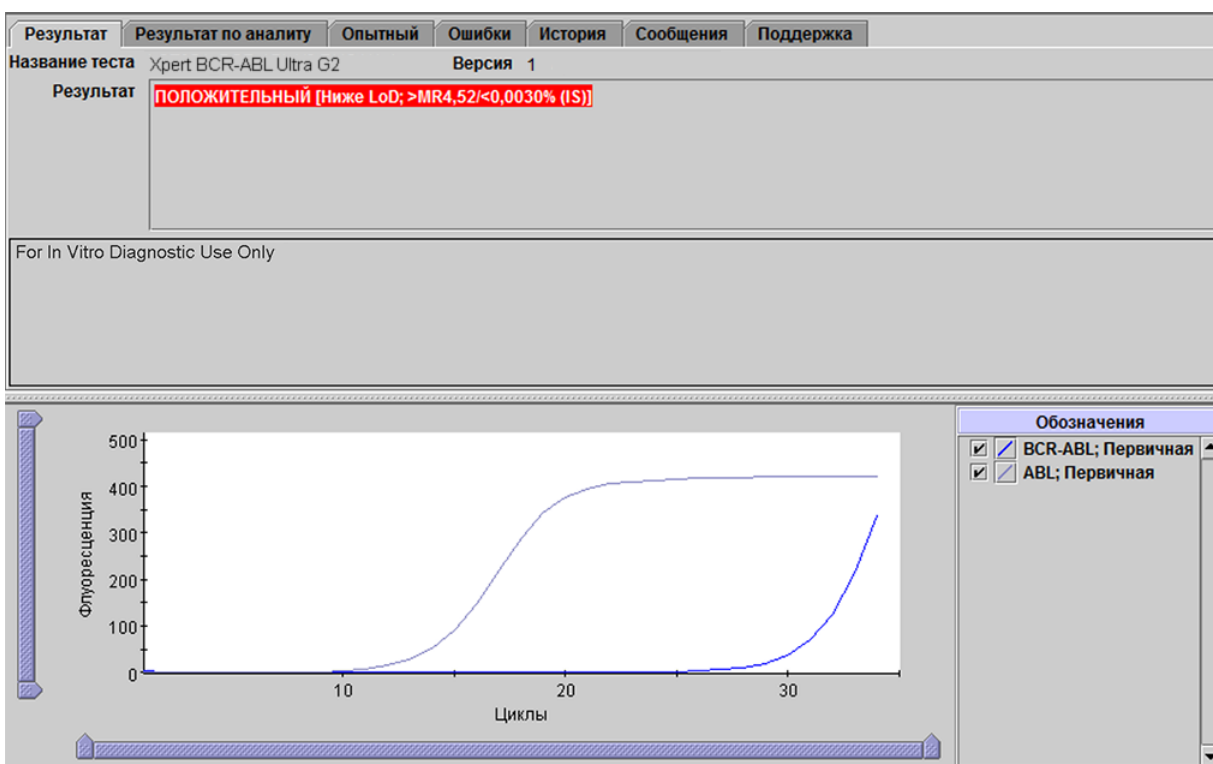


Рисунок 4. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [ниже LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]

14.4 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатній транскрипт ABL]

BCR-ABL не було виявлено з Ct BCR-ABL рівним "0" або більшим ніж границя відсічення "32" і Ct ABL більшим ніж "8" і меншим або рівним "18".

Коли BCR-ABL неможливо виявити з Ct BCR-ABL рівним "0" або більшим ніж границя відсічення "32", програмне забезпечення GeneXpert спочатку шукає Ct ABL для підтвердження, що Ct ABL є більшим або рівним "8" і меншим або рівним "18", щоб забезпечити наявність "Достатнього транскрипту ABL". Див. Таблиця 1.

Приклад:

Отримані в аналізі значення Ct BCR-ABL = 0; Ct ABL = 11,3 є менше "18".

Результат: **НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатній транскрипт ABL]**. Див. Рисунок 5.

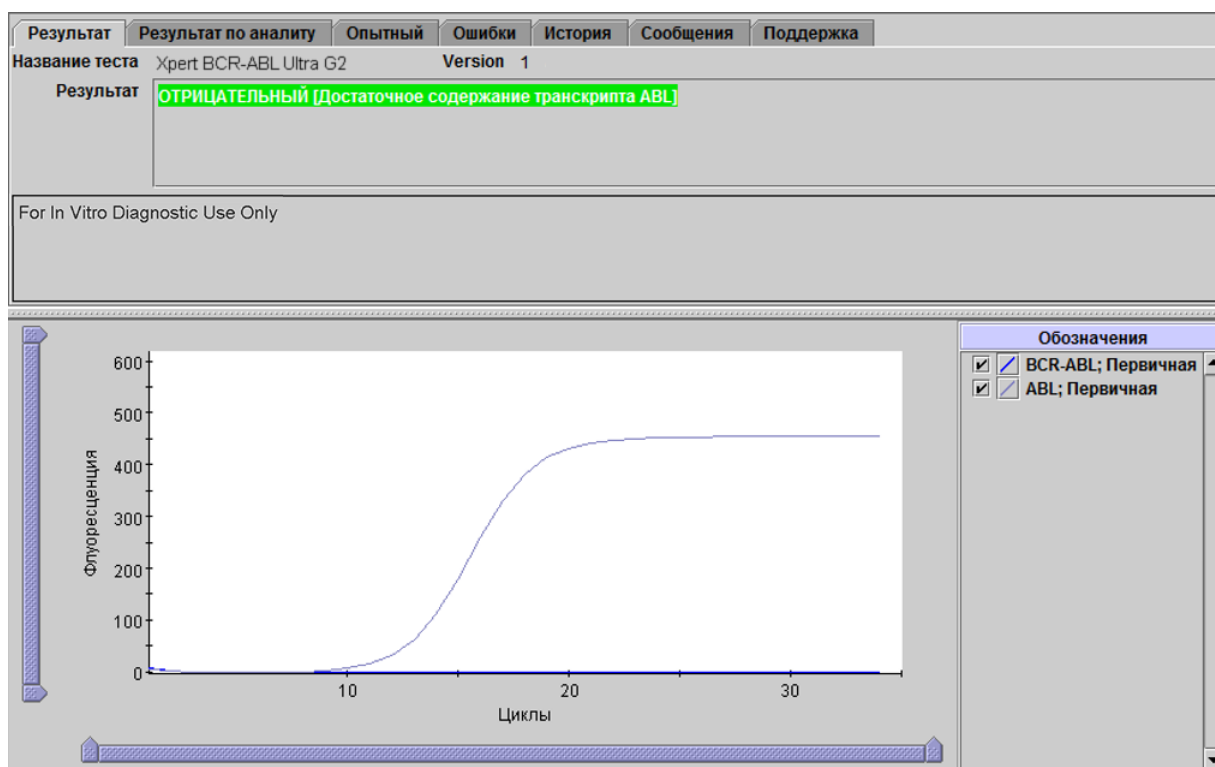


Рисунок 5. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатний транскрипт ABL]

14.5 НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Недостатній транскрипт ABL]

BCR-ABL виявлено або не виявлено з Ct ABL більшим, ніж "18".

Коли BCR-ABL виявлено або не виявлено, програмне забезпечення GeneXpert спочатку шукає Ct ABL для підтвердження, що Ct ABL є меншим або рівним "18", щоб забезпечити наявність "Достатнього транскрипту ABL". Див. Розділ 17.

Приклад:

Отримані в аналізі значення Ct BCR-ABL = 0; Ct ABL = 24 є більше "18".

Результат: **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Недостатній транскрипт ABL]**. Див. Рисунок 6.

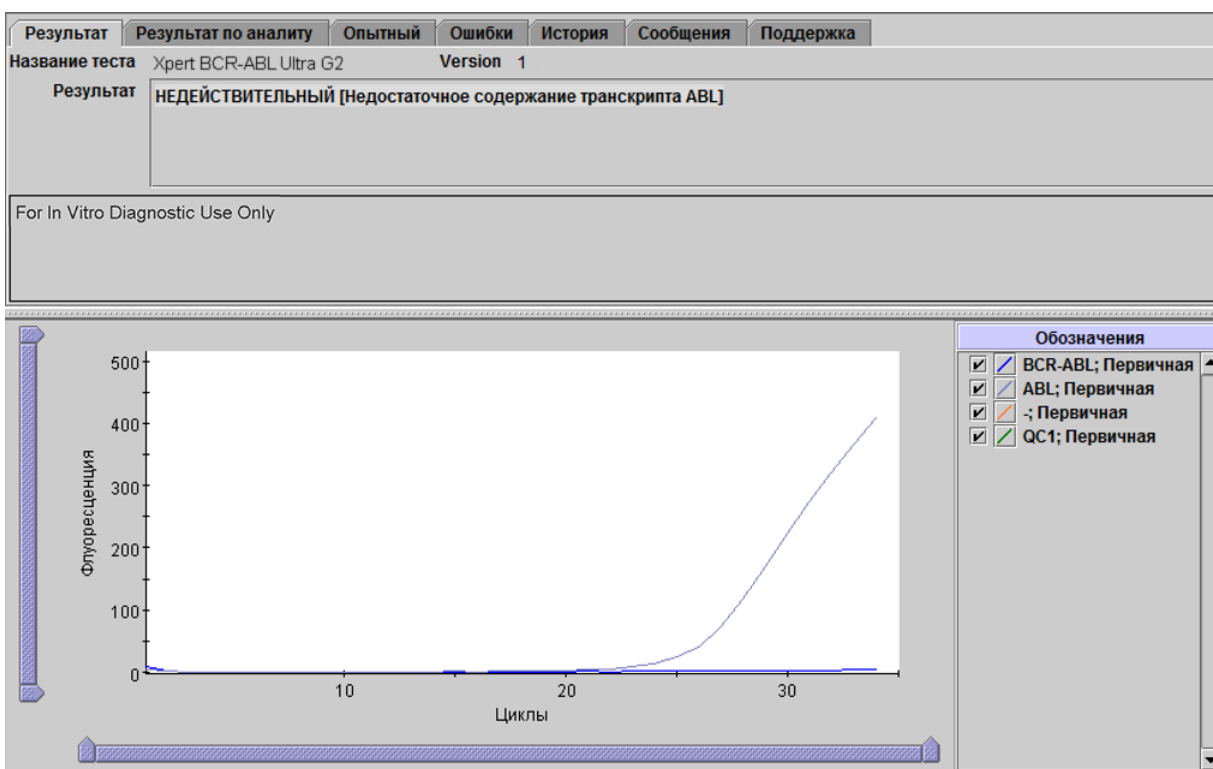


Рисунок 6. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Недостатній транскрипт ABL]

14.6 ПОМИЛКА (ОШИБКА)

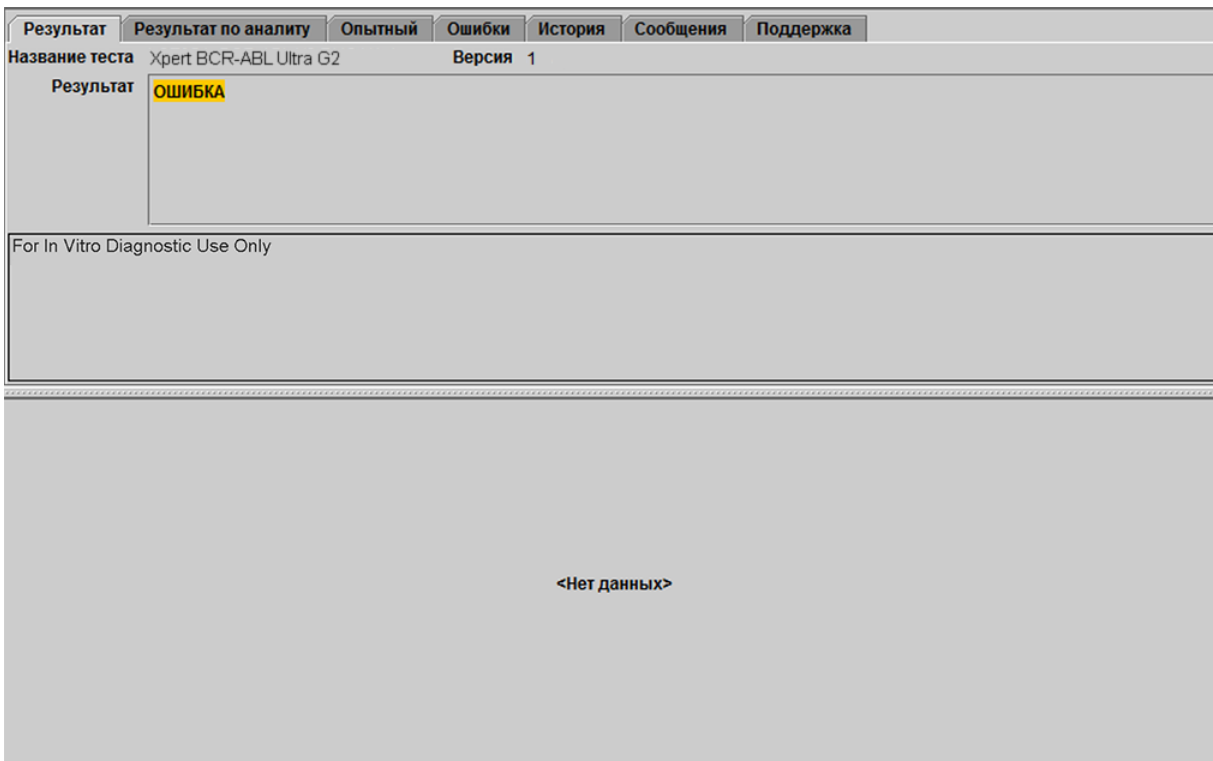


Рисунок 7. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОМИЛКА (ОШИБКА)

15 Кількісні результати

Сертифікат аналізу додається до кожного набору тесту Xpert BCR-ABL Ultra і у ньому вказується характерна для партії стандартна крива для набору Xpert BCR-ABL Ultra і значення ефективності (E_{Ct}). Значення ефективності включено в штрих-код картриджу Xpert BCR-ABL Ultra. У сертифікаті аналізу наведені докладні розрахунки значення ефективності. Її значення залежать від кількості копіюваних молекул (SF) в зразку та відношення між кількістю копіюваних молекул та кількістю копіюваних молекул в зразку (IS).⁷ Тест реєструє значення ефективності з точністю до двох десяткових знаків (IS) і молекулярної відповіді (MR) за допомогою Таблиця 2 та Таблиця 3. Ці якісні показники слід інтерпретувати в контексті чутливості тесту Xpert BCR-ABL (див. Розділ 22 «Чутливість тесту та відтворюваність результатів»).

Таблиця 2. Співвідношення Логарифмічного зниження, Міжнародної шкали (IS) і Молекулярної відповіді (MR)

Логарифмічне зниження в % BCR-ABL/ABL (IS)	MR	% BCR-ABL/ABL (IS) ^a
0	0	100
1	1	10
2	2	1
3	3	0,1
4	4	0,01
4,5	4,5	0,0032
5	5	0,001

^a % BCR-ABL/ABL (IS) = % (IS).

$$MR_{xx.x} = \log_{10}[100/\text{виявлений \% (IS)}] = \log_{10}(100) - \log_{10}[\text{виявлений \% (IS)}] = 2 - \log_{10}[\text{виявлений \% (IS)}]$$

Таблиця 3. Приклади результатів тесту Xpert BCR-ABL Ultra

Тест	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Результати тесту	Примітки
	Ct	Результат	Ct	Результат		
1	7,1	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	7,3	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Занадто високі транскрипти BCR-ABL і ABL]	Обчислене значення %: 149,92 %
2	8,1	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	7,9	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Занадто високий транскрипт ABL]	Обчислене значення %: 121,05 %
3	7,9	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	8,1	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Занадто високий транскрипт BCR-ABL]	Обчислене значення %: 149,92 %
4	11,4	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	10,9	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [Вище верхнього значення LoQ]	Обчислене значення %: 78,92 %
5	18,2	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	13,5	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [33,93 % (IS) і MR0.47]	Обчислене значення %: 33,93 %
6	21,4	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	13,4	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ [4,68% (IS) і MR1.33]	Обчислене значення %: 4,68 %
7	28,6	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	15,2	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [0,012 % (IS) і MR3.92]	Обчислене значення %: 0,012 %

Тест	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Результати тесту	Примітки
	Ct	Результат	Ct	Результат		
8	30,0	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	12,7	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [нижче LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]	Обчислене значення %: 0,0008 %
9	0	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	13,3	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатній транскрипт ABL]	0 %
10	31,6	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	18,2	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Недостатній транскрипт ABL]	Н/З
11	0	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	18,6	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Недостатній транскрипт ABL]	Н/З
12	0	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	0	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) [Немає транскрипту ABL]	Н/З
13	0	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	0	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	ПОМИЛКА (ОШИБКА)	Наприклад, Помилка5017: Перевірка [ABL] зонду неможлива

16 Обмеження аналізу

- Продукт призначений лише для *in vitro* діагностики.
- Аналіз не призначений для використання із зовнішніми калібраторами.
- Точність аналізу не доведена та не гарантована нижче MR4.5.
- Аналіз не показаний для визначення припинення ІТК лікування, а також для моніторингу після припинення лікування.
- Функціональні характеристики тесту Xpert BCR-ABL Ultra оцінено за допомогою тільки процедур, наведених у цій інструкції-вкладці. Модифікації цих процедур можуть змінити функціональні характеристики тесту.
- Цей продукт затверджено для крові, зібраної в пробірках ЕДТК.
- Не використовуйте гепарин в якості антикоагулянта, оскільки він може інгібувати реакцію ПЛР.
- Зразки з цитратом натрію, зразки лейкоцитарної плівки і кісткового мозку не були перевірені.
- Помилкові результати тестів можуть виникати через неправильний збір, поводження, зберігання або змішування зразків. Щоб уникнути отримання помилкових результатів, необхідно ретельно дотримуватися інструкцій, наданих у цій інструкції-вкладці.
- Тест Xpert BCR-ABL Ultra призначений тільки для виявлення, а не розрізнення p210 BCR-ABL гібридних транскриптів e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2. Можливість виявлення інших гібридних транскриптів не оцінювалася за межами тих, що описані у цій інструкції із застосування. Тест не виявляє дрібних або мікророзривів, мікроделецій або мутацій.
- При використанні тесту Xpert BCR-ABL Ultra не будуть виявлятися e1a2 (p190), e19a2 (p230) або інші незначні транслокації, які можуть бути присутніми в зразку периферичної крові пацієнта з лейкозом.
- При використанні тесту Xpert BCR-ABL Ultra не буде виявлятися аберантний гібридний транскрипт e13a2/b2a2, в якому частини послідовності, прилеглій до точки розриву, відсутні.
- Для деяких зразків з дуже високим рівнем лейкоцитів (понад 30 мільйонів cells/mL (клітин/мл)), тест Xpert BCR-ABL Ultra може повідомити результат, як **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** (Тип 2) через перевищення рівня BCR-ABL або ABL у зразку. Додаткову інформацію див. у Таблиця 4.
- Деякі зразки з дуже низьким рівнем транскрипту ABL або з рівнем лейкоцитів нижчим 150 тисяч cells/ml (клітин/мл) можуть бути повідомлені як **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** (Тип 1). Невизначений результат не виключає наявності в пацієнта дуже низьких рівнів лейкозних клітин.
- Транскрипт ХМЛ p230 з e19a2 мікро точкою розриву може повідомляти BCR-ABL позитивний результат нижче аналізу LoD (0,0030 % (IS)/MR4.52) при тестуванні на високих цільових рівнях (>3,52 logs вище LoD).
- Мутації або поліморфізм у ділянках зв'язування праймера або зонда можуть вплинути на можливість виявлення нових або невідомих варіантів та призвести до хибнонегативного результату.

- Результати тесту Xpert BCR-ABL Ultra слід використовувати разом із історією хвороби пацієнта, включаючи клінічну та лабораторну інформацію відповідно до вимог NCCN, ELN та ESMO, якщо застосовно, для того, щоб провести повну клінічну інтерпретацію та для ведення пацієнта.
- Деякі пацієнти з дуже низьким рівнем транскрипту BCR-ABL1 (тобто нижче LoD 0,0030 % (IS) або вище MR4.52) можуть повідомлятися як **НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [достатній транскрипт ABL]**. Отже, невизначений результат не виключає наявності у пацієнта низьких рівнів лейкозних клітин.
- Thèè àæssåæy íís vâælfîdâætèèd fððr ýýsèè dððn thèè GeneXpert Dx System (GX-Ì, GX-ÌÌ, GX-ÌV, GX-XVÌ) äænd thèè GeneXpert Infinity System (Ìnfîñîüty-48s äänd Ìnfîñîüty-80).

17 Керівництво з усунення несправностей

Таблиця 4. Керівництво з усунення несправностей

Результат тесту	Можливі причини	Рекомендації
НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	Тип 1: Помилка ендogenous контролю ABL: <ul style="list-style-type: none"> • Низька якість проби • Інгібування ЗТ-ПЛР • Якщо значення Ct ABL > 18 та/або кінцева точка <200 	<ul style="list-style-type: none"> • Перевірте якість зразка (наприклад, перевищення вимоги до зберігання зразка, включаючи час і температуру). • Повторіть тест із початковим зразком (якщо є) або з рештою лізату, використовуючи новий картридж і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 18.1 «Процедура повторного аналізу при появі повідомлення «ПОМИЛКА (ОШИБКА)» або «НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)» (Тип 1)».
	Тип 2: Рівень транскрипту BCR-ABL неможливо визначити, так як зразок містить зайву кількість транскрипту BCR-ABL і /або транскрипту ABL (Ct < 8)	Повторіть тест із початковим зразком (якщо є) або з рештою лізату, використовуючи новий картридж і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 18.2 «Процедура повторного аналізу при появі повідомлення «ПОМИЛКА (ОШИБКА)» (код 2008) або «НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)» (Тип 2)».
ПОМИЛКА (код 2008) (ОШИБКА (Код 2008))	Тиск, що перевищує граничне значення (повідомлення про помилку 2008)	<ul style="list-style-type: none"> • Перевірте якість зразка. • Перевірте, чи не збільшено в значній мірі число лейкоцитів. • Повторіть тест із початковим зразком (якщо є) або з рештою лізату, використовуючи новий картридж і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 18.2 «Процедура повторного аналізу при появі повідомлення «ПОМИЛКА (ОШИБКА)» (код 2008) або «НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)» (Тип 2)».
ПОМИЛКА (ОШИБКА) (Код 5006, 5007, 5008, і 5009^a)	Збій перевірки якості зонда	Повторіть тест із початковим зразком (якщо є) або з рештою лізату, використовуючи новий картридж і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 18.1 «Процедура повторного аналізу при появі повідомлення «ПОМИЛКА (ОШИБКА)» або «НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)» (Тип 1)».

Результат тесту	Можливі причини	Рекомендації
НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	Збій збору даних. Таке повідомлення може з'являтися, наприклад, якщо лаборант перервав поточний процес тестування або стався перебіг постачання електроенергії.	Повторіть тест із початковим зразком (якщо є) або з рештою лізату, використовуючи новий картридж і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 18.1 «Процедура повторного аналізу при появі повідомлення «ПОМИЛКА (ОШИБКА)» або «НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)» (Тип 1)».

^a Це не вичерпний перелік кодів ПОМИЛКА (ОШИБКА).

18 Повторне тестування

18.1 Повторіть аналіз, якщо ПОМИЛКА (ОШИБКА) або НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) (Тип 1)

Зробіть повторний аналіз зразків з результатами **ПОМИЛКА (ОШИБКА)** або **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)**, оскільки значення порогу циклу ABL (Ct) перевищує максимально допустимий рівень Ct (Ct>18) або кінцева точка вище порогового значення (<200). Див. також Таблиця 4.

1. Якщо є *достатній* обсяг зразка крові, повторіть тест, використовуючи первинну пробірку для збору зразка крові і дотримуючись процедури, описаної в Розділі 11.2 «Підготовка зразка».

-АБО-

Якщо немає *достатнього* обсягу зразка крові, можна повторити тест з рештою лізату, який залишився після етапу Розділ 11.2 процедури, описаної в 12 «Підготовка зразка».

- a) Якщо лізат з етапу Розділ 11.2 процедури, описаної в 12 «Підготовка зразка» зберігався замороженим, необхідно розморозити його до кімнатної температури перед використанням.
 - b) Переконайтеся, що зразок крові добре перемішаний на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек) і відкладіть його на 3 min (хв), щоб бульбашки осіли. Перейдіть до етапу 2.
2. Перенесіть 1 ml (мл) підготовленого лізату в нову конусну пробірку об'ємом 50 ml (мл).
 3. Tòò thèè nèëw còòníicáál túýbèè còòntááííniíng lysáâtèè, áádd 1.5 mL òòf Lysiís Rêëáâgèènt (LY).
 4. Перемішайте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
 5. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 10 min (хв).
 6. У цю ж конусну пробірку додайте 2 ml (мл) хімічно чистого абсолютного спирту (надається користувачем).
 7. Перемішайте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
 8. Відкрийте картридж, піднявши кришку картриджа, і перенесіть весь вміст ампули реактиву для промивання (1) в камеру реактиву для промивання (малий отвір). Див. Рисунок 1.
 9. За допомогою піпетки перенесіть весь обсяг підготовленого зразка в камеру для зразка (великий отвір). Див. Рисунок 1.
 10. Закрийте кришку картриджа. Розпочніть тест (див. Розділ 11.4).

18.2 Повторіть аналіз, якщо ПОМИЛКА (ОШИБКА) (код 2008) або НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) (Тип 2)

Зробіть повторний аналіз зразків з рівнями транскриптів BCR-ABL та/або ABL нижче допустимого мінімального рівня Ct (Ct<8) та/бо коли перевищено межу тиску. Див. також Таблиця 4.

1. Додайте 100 µl (мкл) протеїнази K на дно нової конусної пробірки об'ємом 50 ml (мл).
2. Якщо є *достатній* обсяг зразка крові, повторіть тест, використовуючи первинну пробірку для збору зразка крові. Переконайтеся, що зразок крові добре перемішаний, перевернувши пробірку для збору крові 8 разів безпосередньо перед піпетуванням. Перейдіть до етапу 4.

-АБО-

Якщо наявного обсягу зразка крові *недостатньо*, для проведення повторного аналізу можна використовувати лізат з етапу Розділ 11.2 процедури, описаної в 12 «Підготовка зразка».

- a) Якщо лізат з етапу Розділ 11.2 процедури, описаної в 12 «Підготовка зразка» зберігався замороженим, необхідно розморозити його до кімнатної температури перед використанням. Якщо використовується охолоджений лізат, потрібно довести його до кімнатної температури перед використанням.
- b) Переконайтеся, що зразок крові добре перемішаний на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек) і відкладіть його на 3 min (хв), щоб бульбашки осіли. Перейдіть до етапу 3.
3. Додайте в пробірку, яка вже містить протеїназу К, 50 µl (мкл) зразка крові, якщо є, або 80 µL (мкл) лізату, що залишився з Розділ 11.2, «Підготовка зразка».
 - a) Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 3 sec (сек).
 - b) Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 1 min (хв).
4. Тоді додати 2.5 mL (мл) 0.5% розчину Lysine Reagent (LY).
5. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
6. Інкубуйте зразок за кімнатної температури протягом 10 min (хв).
7. У цю ж конусну пробірку додайте 2 ml (мл) хімічно чистого абсолютного спирту (надається користувачем).
8. Перемішуйте зразок на вихровій мішалці при максимальному налаштуванні безперервно протягом 10 sec (сек).
9. Відкрийте картридж, піднявши кришку картриджа, і перенесіть весь вміст ампули реактиву для промивання (1) в камеру реактиву для промивання (малий отвір). Див. Рисунок 1.
10. За допомогою піпетки перенесіть весь обсяг підготовленого зразка в камеру для зразка (великий отвір). Див. Рисунок 1.
11. Закрийте кришку картриджа. Розпочніть тест (див. Розділ 11.4).

19 Очікувані значення

Діапазон Xpert BCR-ABL Ultra охоплює основні клінічні точки прийняття рішень для моніторингу ХМЛ (охоплюючи MR 1 - 4,5)⁵ з кількісним визначенням мРНК BCR-ABL (транскрипти e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2) і ендogenous контролю мРНК ABL. Очікувані значення знаходяться в діапазоні Xpert BCR-ABL Ultra від 0,0030 до 55 % (IS) (від MR4.52 до MR0.26).

20 Клінічні функціональні характеристики

Клінічні результати тесту Xpert BCR-ABL Ultra були оцінені в чотирьох установах в США в рамках багатопробного клінічного дослідження. Три додаткових установи використовували лише як місяць збору зразків. Дослідження проводилося з використанням свіжих, проспективно зібраних зразків цільної крові з ЕДТК від пацієнтів з ХМЛ на будь-якій стадії захворювання після початкового діагнозу, з або без попереднього впливу терапії інгібітором тирозинкінази або іншого лікування ХМЛ. Крім того, в дослідження були включені залишкові зразки, що зберігалися у вигляді лізованих заморожених зразків, які були отримані з цільної крові з ЕДТК від тих самих пацієнтів. Результати тесту Xpert BCR-ABL Ultra порівнювали з молекулярним аналізом, очищеним FDA, який виявляє і кількісно визначає транскрипти мРНК для типів транслокації p210 (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2) і використовує ABL в якості ендogenous контрольного транскрипта мРНК.

У дослідження було включено 266 зразків, які відповідали критеріям, з яких 57 були виключені через використання застарілої процедури для методу екстракції (27), пацієнт не завершив забір крові (8), затримку відвантаження або тестування (6), недостатній обсяг для тестування (6), тест порівняння не пройдений (6) або тестування з неправильним файлом визначення тесту Xpert BCR-ABL Ultra (4); залишилися 209 зразків, які були протестовані.

З 209 зразків 97,1 % (203/209) результатів тесту Xpert BCR-ABL Ultra були успішними з першої спроби, даючи початкову недетерміновану норму 2,9 % (6/209) і 99,5 % (208/209), були успішними після повторного тестування і дали остаточну невизначену ставку 0,5 % (1/209).

З 208 зразків, доступних для аналізу, 150 (72,1 %) були замороженими лізованими зразками, а 58 (27,9 %) були свіжими, проспективно зібраними зразками, для яких була доступна демографічна інформація. Серед свіжих зразків 24 (41,4 %) були відібрані у жінок і 34 (58,6 %) у чоловіків. Середній вік пацієнта, що дав свіжі зразки, становив 60,5 років (діапазон 28-85 років).

З-поміж 208 результатів, які були доступні для аналізу, 147 знаходились в межах кількісного звітнього діапазону для обох аналізів [0,0030 % - 55 % (IS)/MR4.52 - MR0.26] для Xpert BCR-ABL Ultra і 0,0020 % - 50 % (IS)/MR4.72 - MR0.30 для порівняльного аналізу]: 117 з них були отримані із заморожених збережених лізатів, а 30 - зі свіжих

зразків, взятих заздалегідь. Ефективність тесту Xpert BCR-ABL Ultra порівняно з порівняльним аналізом оцінювали з використанням регресії Демінга для визначення нахилу і перехоплення. Тест Рисунок 8 показує регресію Демінга і лінійний регресійний аналіз 147 результатів аналізу (значення MR).

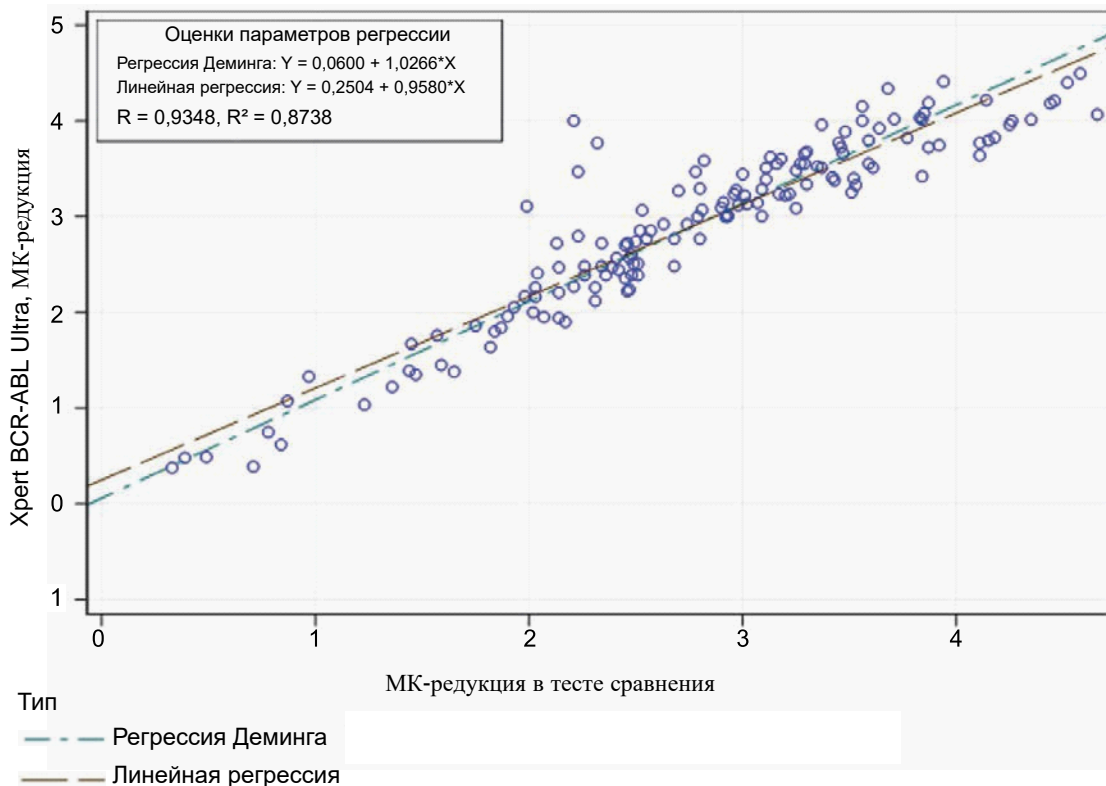


Рисунок 8. Аналіз лінійної регресії і регресії Демінга

Нахил і перехоплення від регресії Демінга були 1,0266 і 0,0600 відповідно. Виходячи з цих результатів, прогнозоване зміщення на MMR (MR3) було розраховано як MR0.1244 (95 % довірчий інтервал 0,0969 - 0,1519).

Аналіз різниць за методом Бланда-Альтмана також проводили з використанням 147 кількісних результатів, які перебували в межах звітної діапазону як для тесту Xpert BCR-ABL Ultra, так і для порівняльного аналізу. Графік Бланда-Альтмана (див. Рисунок 9) показує верхню і нижню 2SD спостережуваної середньої різниці. Лінію тренду зміщення в діапазоні MR також відображено.

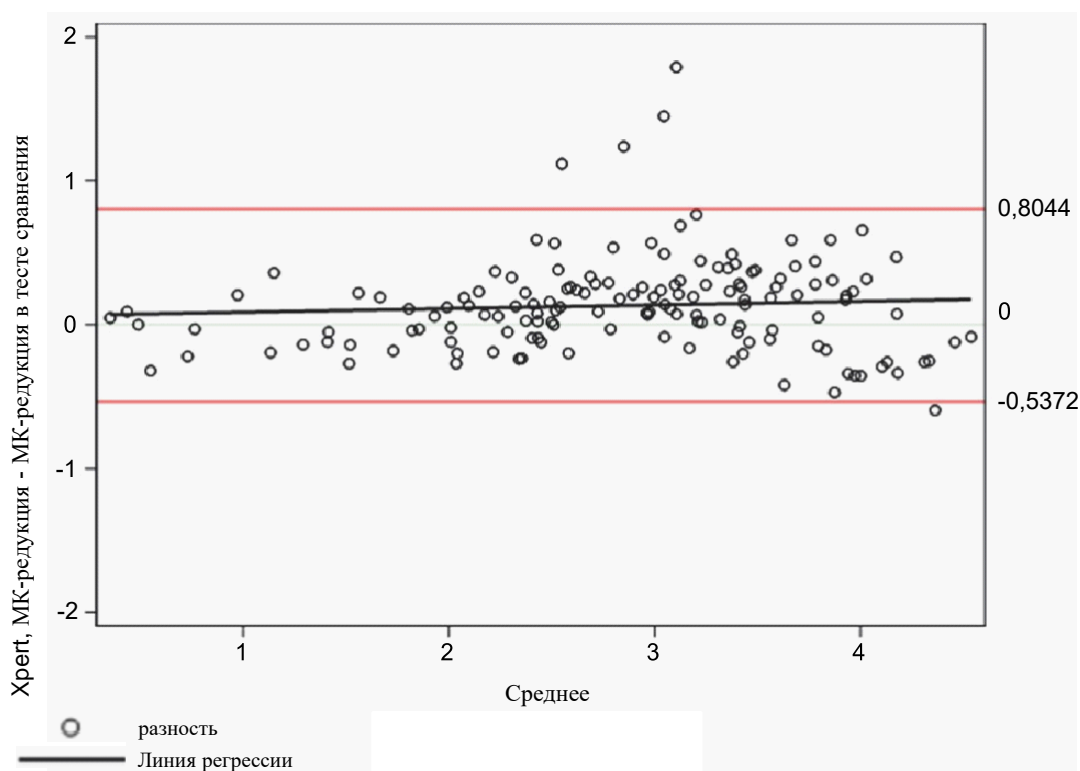


Рисунок 9. Xpert BCR-ABL UltraТест MR і порівняльний аналіз BCR-ABL MR аналізу різниць за методом Бланда-Альтмана

Середня різниця (зміщення) була розрахована як 0,1336 з SD 0,3354. Більшість (96,6 %, 142/147) результатів були в діапазоні 2SD (від -0,5372 до 0,8044).

21 Аналітичні функціональні характеристики

21.1 Відстеження до панелі ВООЗ

Відстеження до 1^ї Міжнародної генетичної еталонної панелі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для кількісного визначення транслокації BCR-ABL методом RQ-PCR (NIBSC код: 09/138) було продемонстровано шляхом вимірювання еталонної панелі ВООЗ за допомогою трьох партій тесту Xpert BCR-ABL Ultra і порівняння вимірянних значень зі значеннями, опублікованими в інструкції із застосування референтної панелі.¹⁹ Кожен з 4 елементів референтної панелі був протестований з мінімум 10 повторами на партію набору для аналізу. Виміряні значення MR для кожного рівня референтної панелі ВООЗ були розраховані шляхом регресії для кожної партії тесту Xpert BCR-ABL Ultra (тобто елементи панелі ВООЗ розглядалися як клінічні зразки і відповідали моделі лінійної регресії стандартної кривої аналізу). Крім того, виміряні значення MR порівнювали з опублікованими значеннями MR за допомогою додаткового регресійного аналізу для визначення значень нахилу і перехоплення. Нахил лінії був близький до одиниці (від 0,96 до 1,1), а перетин було розраховано, щоб бути близьким до 0 (від -0,03 до -0,06).

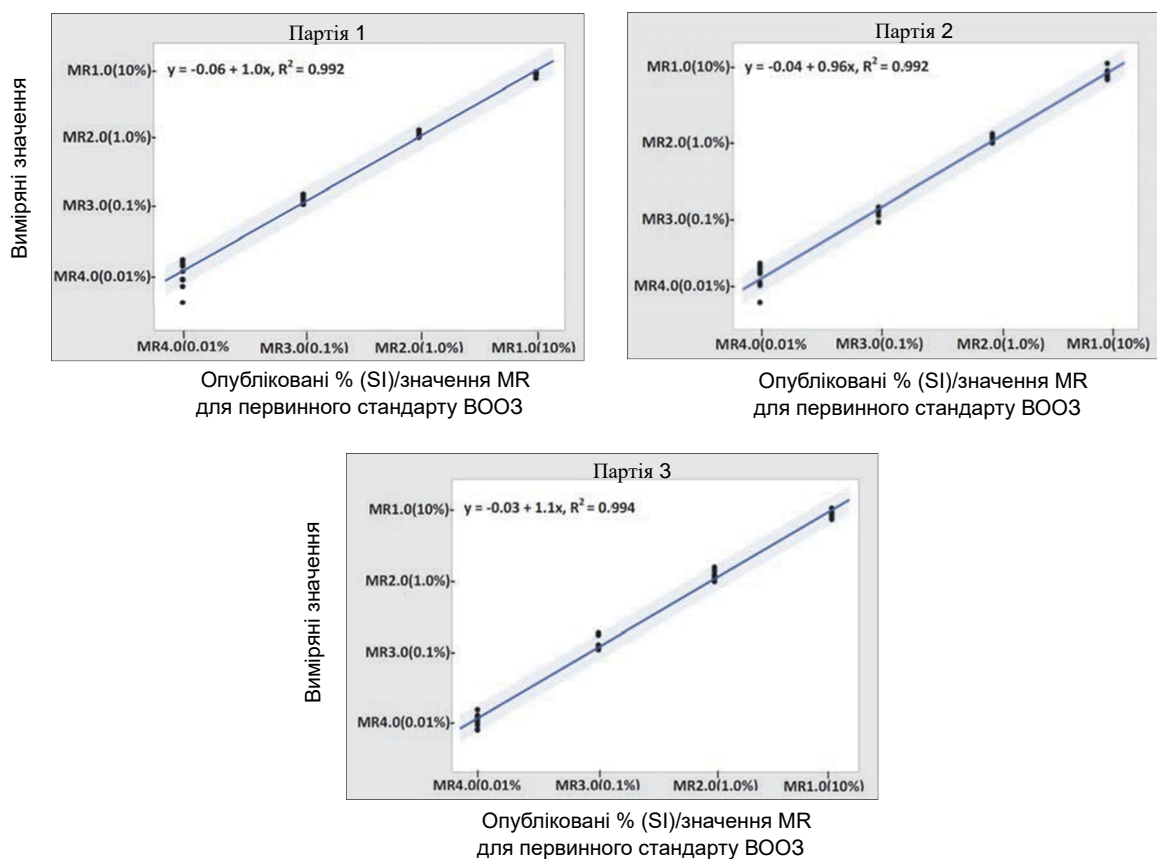


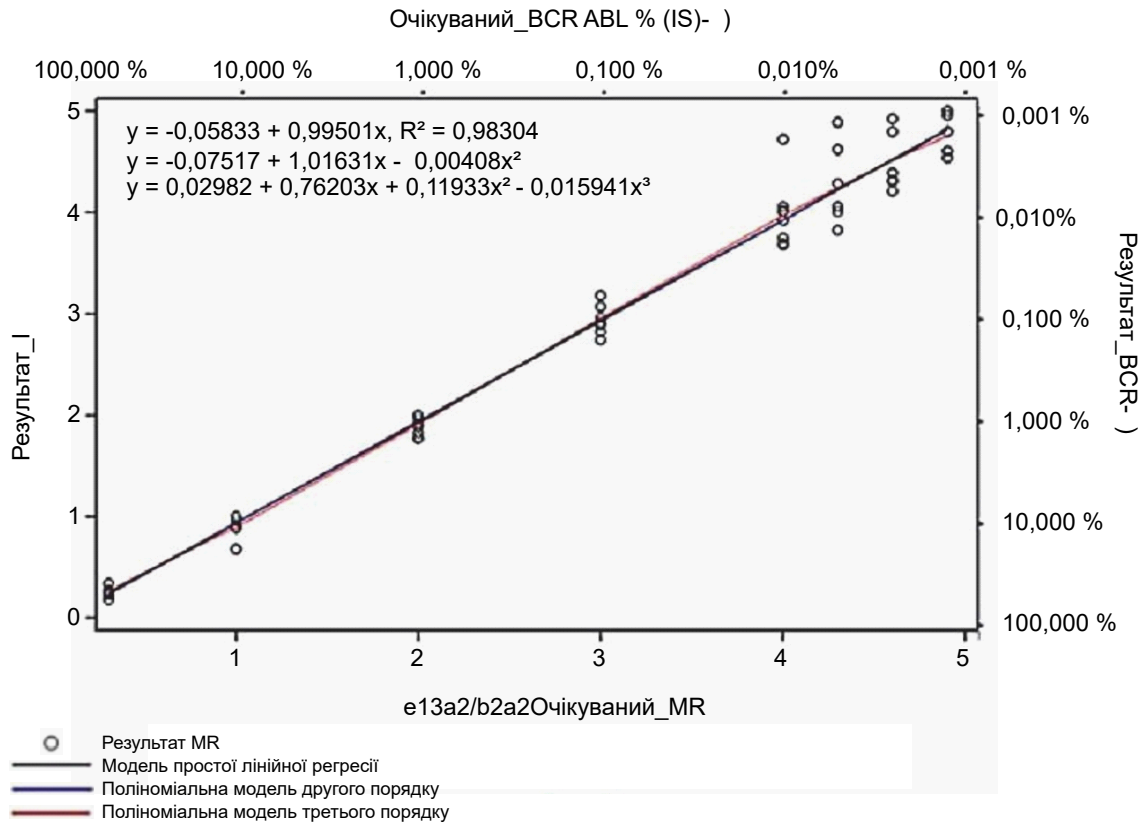
Рисунок 10. Виміряні значення у порівнянні з опублікованими значеннями для первинної референтної панелі ВООЗ, партія-до-партії.

Xpert BCR-ABL Ultra Значення MR, згенеровані набором (вісь Y), нанесені на графік навпроти значень MR, опублікованих в Інструкції із застосування первинної референтної панелі ВООЗ (вісь X). Три лоти представлені (чорними) точками даних. Регресійний аналіз і довірчі інтервали засновані на даних для кожної партії окремо.

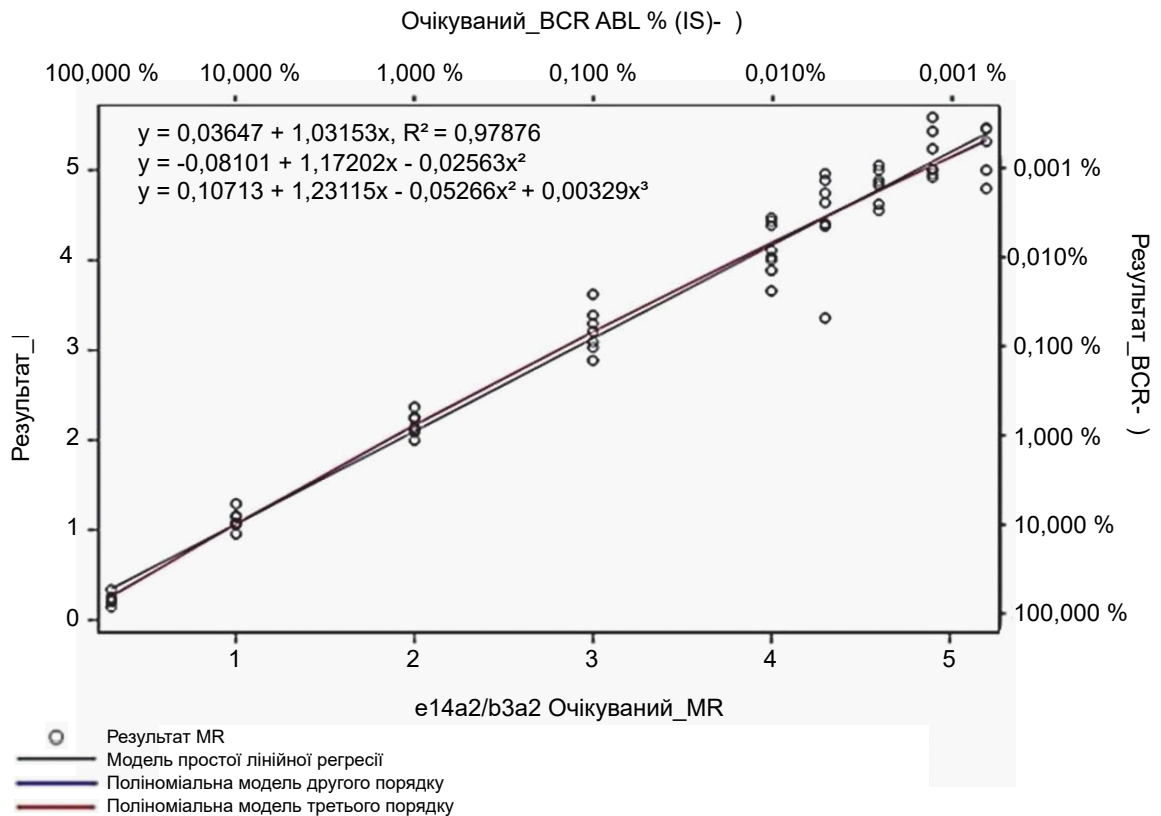
21.2 Лінійність/динамічний діапазон

Лінійність оцінювали незалежно для кожної з двох основних контрольних точок e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2, використовуючи клінічні зразки ХМЛ, які були специфічними для високого рівня або точки зупинки e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2. Лізат з кожного високого рівня зразка ХМЛ для транскрипту BCR-ABL розводили в фоновому лізаті, приготованому з ХМЛ-негативного клінічного зразка, до цільових діапазонів від ~ 50 % (IS)/MR0.30 до 0,000625 % (IS)/MR5.20. Елементи панелі, включаючи з негативним рівнем, були протестовані на двох партіях наборів для аналізу в повторностях по 4 на партію набору.

Тестування і статистичний аналіз проводилися відповідно до CLSI EP06-A. Лінійний регресійний аналіз був виконаний для поліномів першого, другого і третього порядку. Результати для кожної точки переривання вважалися лінійними, якщо коефіцієнти поліноміальної регресії були незначними (p-значення > 0,05). Криві лінійної регресії для обох транскриптів показані на Рисунок 11 і Рисунок 12 нижче.



Рисунку 11. Криві лінійної регресії для точки розриву транскрипту e13a2/b2a2



Рисунку 12. Криві лінійної регресії для точки розриву транскрипту e14a2/b3a2

Розрахункові точки регресії перетину, нахилу і значення R² лінійної моделі показані в Таблиця 5.

Таблиця 5. Коефіцієнти регресії лінійної моделі

Точка розриву	Перетин	Нахил	R ²
e13a2/b2a2	-0,05833	0,99501	0,98304
e14a2/b3a2	0,03647	1,03153	0,9788

У сукупності дані підтримують спостереження лінійності від не менше 55 % (IS)/MR 0.26 до ~ 0,0019 % (IS)/MR4.75 з максимальним СВ 0,26. Звітний діапазон охоплює межі лінійності від 55 % (IS)/MR0.26 до LOQ при 0,0030 % (IS)/MR4.52.

21.3 Аналітична чутливість (поріг виявлення, поріг кількісного визначення, поріг «порожнього» зразка)

Поріг виявлення (LoD) був оцінений для контрольних точок e13a2/b2a2 та e14a2/b3a2 шляхом тестування серійних розведень зразків, високопозитивних на ХМЛ [$>10\%$ (IS)/MR1], а також тестування зразків, низькопозитивних на ХМЛ [$<0,1\%$ (IS)/MR3]. Дані для кожної контрольної точки по розведеннях і зразках були складені окремо, а LoD був оцінений за допомогою аналізу регресії кривої. Theé réésýlftíng äenäælysíís yííéldééd äen ééstífmäætééd LööD öóf 0.0035% (IS)/MR4.45 föör theé êé13ää2/b2ää2 brëäääkröðíínt äänd 0.0030% (IS)/MR4.52 föör theé êé14ää2/b3ää2 brëäääkröðíínt.

LoD був перевірений шляхом адаптації непараметричного методу, описаного в керівному документі CLSI EP17-A2 (Таблиця 6). Два унікальних CML-позитивних зразка, що представляють кожну точку розриву, розводили до цільового рівня 0,0030 % (IS)/MR4.52. Для e13a2/b2a2 94 повтори були протестовані 2 операторами в 4 партіях тестових наборів протягом 4 днів. Для e14a2/b3a2 101 повтор був протестований 2 операторами в 4 партіях тестових наборів протягом 7 днів.

Таблиця 6. Перевірений поріг виявлення у % (IS)/MR

Точка розриву	Позитивні/повтори	% позитивних	Середнє % (IS)/MR
e13a2/b2a2	90/94	95,74 %	0,0030 % (IS)/MR4.52
e14a2/b3a2	97/101	96,04 %	0,0029 % (IS)/MR4.55

Оскільки в тесті Xpert BCR-ABL Ultra не проводиться відмінність між двома точками розриву e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2, вища з двох заявлена як LoD для аналізу. Таким чином, загальний рівень LoD тесту Xpert BCR-ABL Ultra для e13a2/b2a2 і e14a2/b3a2 становить 0,0030 % (IS)/MR4.52.

Поріг кількісного визначення (LoQ) оцінювали за даними, отриманими з досліджень LoD. Середнє і стандартне відхилення для % значень (IS) і значень MR розраховували для повторів на рівнях, що дорівнюють LoD, 0,0030 % (IS)/MR4.52 або більше з позитивністю, більшою або рівною 95 %. LoQ аналізу обмежений LoD аналізу; тому було визначено, що LoQ дорівнює LoD, 0,0030 % (IS)/MR4.52. Результати також оцінювалися за критеріями прийнятності для стандартного відхилення (СВ) $\leq 0,36$. Стандартне відхилення MR для e13a2/b2a2 (спостережуваний діапазон СВ MR0.27-MR0.34) і e14a2/b3a2 (спостережуваний діапазон СВ MR0.29-MR0.31) знаходилися в межах критеріїв прийнятності.

Поріг «порожнього» зразка (LoB) був визначений на підставі 50 нормальних зразків крові здорових донорів (ймовірно, без ХМЛ), взятих з пробірок ЕДТК. Ніяких вимірних значень BCR-ABL не спостерігалось для жодного з тестів. Таким чином, загальний LoB був визначений як 0,00 % (IS).

21.4 Аналітична специфічність

Аналітичну і клінічну специфічність Xpert BCR-ABL Ultra оцінювали на ексклюзивність, аналізуючи зразки цільної крові з ЕДТК, взяті у п'ятдесяті (50) здорових донорів (без ХМЛ) і двадцяти (20) зразків з лейкомією (ГМЛ/ГЛЛ). Специфічність точки розриву визначали шляхом тестування нормальної здорової донорської крові з ЕДТК з п'ятьма (5) різними клітинними лініями лейкомії, що представляють 3 різних типи лейкомії (ХМЛ, ГМЛ і ГЛЛ)

і 5 точками розриву захворювання: K562 (ХМЛ/е14а2/б3а2) та BV173 (ХМЛ/е13а2/б2а2) використовувалися в якості позитивного контролю; SUP-B15 (ГЛЛ/е1а2), AR230 (ХМЛ/е19а2) та NB4 (APL/PML-RARA) оцінювалися на специфічність.

Тест Xpert BCR-ABL Ultra не виявив сигналу BCR-ABL ні в одному із здорових зразків без ХМЛ або зразків з лейкомією ГМЛ/ГЛЛ, оцінених у цьому дослідженні.

Серед протестованих клітинних ліній лейкомії клітинні лінії ХМЛ (K562 і BV173) з основними точками розриву p210 дали очікувані позитивні результати. Клітинна лінія ХМЛ (AR230) з точкою розриву p230 е19а2 дала результат **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [нижче LoD; >MR4.52/<0,0030 % (IS)]** для 1 з 4 повторів, протестованих з цільовим рівнем 10 % (IS)/MR1.00 на основі кількості клітин K562. Позитивний результат для клітинної лінії AR230 був для цільового рівня 3.52 log порівняно з аналізом LoD і не спостерігався при більш низьких рівнях 1 % (IS)/MR2.00 і 0,1 % (IS)/MR3.00.

Xpert BCR-ABL Ultra специфічний для транскрипту злиття p210 BCR-ABL, пов'язаного з ХМЛ, і володіє аналітичною специфічністю 100 % для зразків крові з ЕДТК, що не містять ХМЛ.

21.5 Контамінація при переносі досліджуваного матеріалу

Було проведено дослідження, щоб продемонструвати, що одноразові, автономні картриджі GeneXpert запобігають контамінації при переносі від картриджів, що послідовно запускаються в одному і тому ж модулі. Для цього після аналізу високопозитивної проби в тому ж модулі GeneXpert оброблялися негативні проби. Це дослідження включало обробку нормальних зразків з ЕДТК (кров без ХМЛ) з результатом **НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)** в тому ж модулі GeneXpert відразу ж після проби з високим результатом **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)** (імітованої ХМЛ-позитивної крові) з $4,5 \times 10^5$ клітин/мл клітин K562, доданих до ХМЛ-негативної крові, з виходом ~ 10 % (IS)/MR1.00. Цю досліджувану послідовність повторювали п'ять разів на кожному з чотирьох модулів GeneXpert. Всі двадцять позитивних зразків BCR-ABL були правильно вказані з результатом **ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) [#.##% (IS) та MR#.##]**, а всі двадцять негативних зразків BCR-ABL були правильно вказані з результатом **НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) [Достатній транскрипт ABL]**.

21.6 Речовини, які можуть перешкоджати проведенню аналізу

У цьому дослідженні оцінювалися п'ять речовин, які можуть бути присутніми в зразках цільної крові з ЕДТК, які можуть перешкодити виконанню тесту Xpert BCR-ABL Ultra. Досліджувані сполуки і рівні (див. Таблиця 7) базувалися на керівництві з документа CLSI EP07-A2. Речовини, які перешкоджають проведенню аналізу, тестувалися на тлі клінічних ХМЛ зразків цільної крові з ЕДТК, що представляють три рівні з п'ятьма зразками на рівень: >1 % (IS)/ $<$ MR2, 0.1-1% (IS)/MR3-MR2, and <0.1 % (IS)/ $>$ MR3). Досліджувані контрольні зразки склалися з клінічних ХМЛ зразків цільної крові з ЕДТК на відповідному рівні транскрипту BCR-ABL без речовини, яка перешкоджає проведенню аналізу. Кожен ХМЛ зразок був протестований за відсутності і в присутності п'яти індивідуальних речовин, що перешкоджають проведенню аналізу, у 4 повторення на умову.

Речовина вважалася такою, що не перешкоджає проведенню аналізу, якщо в її присутності спостережуване середнє відношення % (IS)/MR знаходилося в межах 3-кратної різниці в порівнянні з контрольним зразком.

Клінічно значущих інгібуючих ефектів на тест Xpert BCR-ABL Ultra не спостерігалось ні з однією з речовин, що перешкоджають проведенню аналізу, оцінених в цьому дослідженні. Незважаючи на деяку варіабельність і статистично значущу різницю (р-значення $<0,05$), що спостерігалася для деяких досліджуваних умов, різниця % співвідношень (IS)/MR для тесту і контрольних умов була в межах прийнятної 3-кратної величини.

Таблиця 7. Досліджені речовини, які можуть перешкоджати проведенню аналізу Xpert BCR-ABL Ultra

Речовини, що перешкоджають проведенню аналізу	Концентрація, яка застосовувалася в аналізі
Незв'язаний білірубін	20 mg/dl (мг/дл)
Холестерин, загальний	500 mg/dl (мг/дл)
Тригліцериди, загальні (ліпіди)	1800 mg/dl (мг/дл)
Гепарин	3500 U/l (Од/л)
ЕДТК (короткий забір)	750 mg/dl (мг/дл) (5X)

22 Прецизійність та відтворюваність

Прецизійність та відтворюваність тесту Хpert BCR-ABL Ultra була оцінена в багатоцентровому дослідженні відповідно до CLSI EP5-A3 «Оцінка точності виконання методів кількісних вимірювань; затверджене керівництво» і CLSI EP15-A3 «Перевірка користувачем точності і достовірності, затверджене керівництво».

Була підготовлена панель з одинадцяти зразків, яка включала наступне: Один негативний на BCR-ABL зразок, два зразка на порозі виявлення (LoD) і вісім зразків на рівнях 1-4 молекулярної відповіді (MR) з використанням двох цілей, виявлених за допомогою тесту Хpert BCR-ABL Ultra: e13a2/b2a2 та e14a2/b3a2. Панель зразків була виготовлена шляхом розведення лізованих зразків великого об'єму з високим %BCR-ABL/ABL від пацієнтів з ХМЛ в об'єднану цільну кров, зібрану від здорових донорів, для отримання бажаного рівня.

В Таблиця 8 показано одинадцять зразків, включених в це дослідження.

Таблиця 8. Панель відтворюваності для Хpert BCR-ABL Ultra

Зразок №	Опис	% (IS)
1	MR1.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 10 % (IS)
2	MR1.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~ 10 % (IS)
3	MR2.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 1 % (IS)
4	MR2.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~1 % (IS)
5	MR3.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 0,1 % (IS)
6	MR3.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~0,1 % (IS)
7	MR4.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 0,01% (IS)
8	MR4.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~0,01% (IS)
9	Близький до LoD e13a2/b2a2	BCR-ABL при ~ 0,005% (IS)
10	Близький до LoD e14a2/b3a2	BCR-ABL при ~ 0,005% (IS)
11	Негативні	Не виявлені BCR-ABL

Кожен з одинадцяти елементів панелі тестувався в двох примірниках два рази в день у чотири різних дня кожним з трьох різних операторів в трьох різних дослідницьких центрах. Були використані три партії комплектів Хpert BCR-ABL Ultra, і кожен оператор проводив тестування з однією партією (3 дослідницькі центри × 3 партії × 1 оператор/ партія × 4 дні × 2 тестування/оператор × 2 повторення/тестування = 144 повторень/елемент панелі).

Théé qúyáántíitáátíivéé réésúylts wéeréé áanáályzééd by Ánáálysiis óof Vááriiááncéé (ÁNÔVÁ) áánd théé máájóór sóompóónéénts óof vááriiááncéé wéeréé fidéentíifiíééd.

Аналіз ANOVA для кожного члена панелі показаний у Таблиця 9.

Таблиця 9. Дослідження відтворюваності: Результати аналізу відхилень

Зразок	N	Середній (MR)	Центр/ прилад СВ	Оператор/ партія СВ	День СВ	У межах серії СВ	Загальне СВ ^a
Цільовий MR1.0 e13a2/b2a2	144	0,96	0	0,05	0,01	0,06	0,08
Цільовий MR1.0 e14a2/b3a2	144	0,99	0	0,06	0	0,08	0,1
Цільовий MR2.0 e13a2/b2a2	143	2,04	0	0,06	0,02	0,10	0,11
Цільовий MR2.0 e14a2/b3a2	144	2,09	0,03	0,07	0,02	0,10	0,13
Цільовий MR3.0 e13a2/b2a2	144	2,89	0,06	0,04	0,03	0,10	0,12
Цільовий MR3.0 e14a2/b3a2	144	3,12	0,06	0,08	0	0,11	0,15
Цільовий MR4.0 e13a2/b2a2	143 ^b	3,67	0,03	0,02	0	0,15	0,15

Зразок	N	Середній (MR)	Центр/прилад СВ	Оператор/партія СВ	День СВ	У межах серії СВ	Загальне СВ ^a
Цільовий MR4.0 e14a2/b3a2	144	3,91	0,05	0,08	0,04	0,14	0,17
Цільовий MR>4.0 e13a2/b2a2	140 ^c	4,36	0,04	0,04	0	0,33	0,33
Цільовий MR>4.0 e14a2/b3a2	143 ^d	4,22	0,03	0,08	0	0,17	0,19

^a Тест Хpert BCR-ABL Ultra, виконаний за допомогою систем GeneХpert Dx та GeneХpert Infinity, поєднує в собі очищення зразка та ампліфікацію нуклеїнових кислот. Загальна варіабельність тесту, встановлена в даному дослідженні (представлена як сумарне стандартне відхилення, СВ), включає варіабельність, на яку впливає як підготовка зразків у системі, так і етапи кількісної полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією.

^b Один повтор, який відповідає вимогам викиду на рівні 99 % для CLSI EP15-A3, був виключений з аналізу.

^c 4 зразки із 144 результатів тесту дали НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) результат.

^d 1 зразок із 144 результатів тесту дав НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) результат.

Спостережуване загальне стандартне відхилення для зразків при MR1, MR2 і MR3 становило $\leq 0,15$. Максимальне спостережуване загальне стандартне відхилення для зразків зі значенням близьким до LoD і MR4 становило 0,33.

23 Посилання

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2008; CA Cancer J Clin. 2008;58:71-96.
- NIH/NCI – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Chronic Myeloid Leukemia (CML). Accessed December 21, 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>
- Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clin Proc. 2015;90(10):1440-1454.
- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640-2653.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006;108(1):28-37.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia (Access Version 1, 2019).
- White H, Matejtschuk P, Rigsby P, et al. Establishment of the first World Organization International Generic Reference Panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010; 116:e111-e117.
- Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2318-2357.
- Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2474-2486.
- van der Velden VH, Boeckx N, Gonzalez M, et al. Differential stability of control gene and fusion gene transcripts over time may hamper accurate quantification of minimal residual disease—a study within the Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2004;18:884-886.
- van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. Leukemia. 2003;17:1013-1034.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (див. останнє видання). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Документ M29 (див. останнє видання).
- World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. Bulletin of the World Health Organization (див. останнє видання).
- REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

17. Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Jun;122(6):872-884.
18. Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*. 2017 May; 28(4):iv41-iv51.
19. WHO International Standard 1st WHO International Genetic Reference Panel for the quantitation of BCR-ABL translocation NIBSC code: 09/138. Інструкція із застосування. (Версія 4.0., від 13/12/2012).

24 Розташування штаб-квартир корпорації Cepheid

Корпоративна штаб-квартира

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Європейська штаб-квартира

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

25 Технічна підтримка

Підготовка до звернення

Перш ніж звертатися у службу технічної підтримки корпорації Cepheid, підготуйте таку інформацію:

- Назва продукту
- Номер партії
- Серійний номер аналізатора
- Повідомлення про помилки (якщо є)
- Версія програмного забезпечення та, якщо наявний, номер тегу комп'ютерної служби

Сполучені Штати Америки

Телефон: + 1 888 838 3222 Ел. пошта: techsupport@cepheid.com

Франція

Телефон: + 33 563 825 319 Ел. пошта: support@cepheideurope.com

Контактна інформація усіх відділів служби технічної підтримки компанії Cepheid вказана на нашому веб-сайті: www.cepheid.com/en/support/contact-us

26 Таблиця символів

Символ	Значення
REF	Номер за каталогом
CE	СЕ-маркування – європейська відповідність
IVD	Медичний виріб для діагностики <i>in vitro</i>
LOT	Код партії

Символ	Значення
	Не використовувати повторно
	Термін придатності
	Застереження
	Зверніться до інструкцій із застосування
	Виробник
	Країна-виробник
	Вмісту достатньо для проведення <i>n</i> тестів
CONTROL	Контроль
	Обмеження температури
	Біологічні ризики
	Легкозаймисті рідини
	Репродуктивна та органогенна токсичність
EC REP	Уповноважений представник в Європейському Співтоваристві
CH REP	Уповноважений представник у Швейцарії
	Імпортер



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191 Факс: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 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



27 Історія переглядів

Опис змін: 302-0742, Ред. С to Ред. D

Ціль: Для відповідності Swiss IVDO (постанова IVD для Швейцарії)

Розділ	Опис зміни
6.3	Додано розділ Рекомендовані матеріали, які не надано
26	Додано символ CH REP та символ імпортера, а також описи в таблиці символів. Додано символ CH REP та символ імпортера, а також адресу у Швейцарії.