

# Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

**REF** GXBLAD-CD-CE-10

Istruzioni per l'uso

**IVD** CE

## **Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright**

### **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.

**© 2016-2023 Cepheid.**

Cepheid<sup>®</sup>, il logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> sono marchi di Cepheid, registrati negli USA e in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi di fabbrica sono di proprietà dei rispettivi titolari.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI UTILIZZARLO IN ACCORDO ALLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO NESSUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

**© 2016-2023 Cepheid.**

Vedere Cronologia delle revisioni per un elenco dettagliato delle modifiche.

# Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

---

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

## 1 Nome registrato

Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

## 2 Nome comune o usuale

Xpert Bladder Cancer Detection

## 3 Destinazione d'uso

Il test Xpert Bladder Cancer Detection, eseguito sui sistemi di strumentazione Cepheid GeneXpert<sup>®</sup>, è un test diagnostico qualitativo *in vitro* che serve a monitorare la recidiva di tumore della vescica in pazienti adulti precedentemente diagnosticati con tale tumore. Il test utilizza campioni di analisi di urina escretata e misura il livello di cinque bersagli mRNA (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) mediante reazione a catena della polimerasi dopo retrotrascrizione (RT-PCR) in real time. Il test Xpert Bladder Cancer Detection è indicato come ausilio nella valutazione clinica standard nel monitoraggio di recidiva del carcinoma vescicale in pazienti adulti precedentemente diagnosticati con tale forma di tumore e deve essere utilizzato insieme ad altre misure cliniche per valutare la recidiva della patologia.

## 4 Riepilogo e spiegazione

Il cancro dell'urotelio vescicale (UBC) è la 7° forma di cancro più diffusa tra gli uomini e la 17° più frequente nelle donne in tutto il mondo.<sup>1</sup> L'UBC è più diffuso nei Paesi sviluppati e si trova al 4° e al 9° posto, rispettivamente per gli uomini e le donne, tra le forme di cancro più diffuse nel mondo occidentale. Il 75% dei casi di UBC diagnosticati di recente sono carcinomi non muscolo-infiltranti mentre il 25% delle diagnosi rimanenti sono muscolo-infiltranti e richiedono interventi radicali.<sup>1</sup> La frequenza di UBC in combinazione con il più alto tasso di recidiva di tutte le forme di cancro fa lievitare enormemente i costi dei sistemi sanitari. L'incidenza di UBC è diminuita in Paesi specifici e sembra collegata ad una diminuzione dell'utilizzo di tabacco e a migliori norme di igiene industriale nelle occupazioni ad alto rischio. Tuttavia, si ritiene che il costo globale sia in aumento principalmente nei Paesi in via di sviluppo, in particolar modo in Cina, dove il fumo è un'abitudine diffusa e il numero di abitanti è elevato. Il tasso di prevalenza dell'UBC è il più alto di tutte le neoplasie urologiche.<sup>1</sup> Negli Stati Uniti, l'incidenza del cancro della vescica è in continuo aumento nella popolazione anziana. Le stime più recenti indicano oltre 74.000 casi nel 2015. Inoltre, negli Stati Uniti, più di 500.000 pazienti convivono con il cancro della vescica.<sup>2</sup> Nell'Unione Europea (UE), il tasso di incidenza standardizzato per età è di 27 ogni 100.000 per gli uomini e 6 ogni 100.000 per le donne. L'incidenza, la prevalenza e la mortalità variano tra regioni e Paesi.<sup>1</sup> Il cancro della vescica interessa per lo più persone di età superiore a 60 anni negli Stati Uniti e in Europa.<sup>2</sup> I tassi di incidenza sono quasi quattro volte più elevati negli uomini che nelle donne e sono i più alti nella razza caucasica.<sup>2</sup>

Il carcinoma vescicale presenta nella maggior parte dei casi microematuria o macroematuria indolore ed è evidente in circa l'80-90% di pazienti con diagnosi di carcinoma della vescica. Le persone con patologia avanzata hanno una maggiore probabilità di presentare sintomi come mal di schiena e dolori pelvici oltre all'ematuria. La presentazione clinica della maggior parte dei pazienti è irrilevante e la diagnosi richiede test più invasivi.

Il carcinoma vescicale ha il più alto tasso di recidiva di qualsiasi tumore maligno, spesso fino al 70% entro cinque anni dal trattamento con esito positivo. Mentre la maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma vescicale possono essere trattati con successo mediante la terapia di preservazione dell'organo, la maggior parte presenterà una recidiva o una progressione della patologia. Questo elevato tasso di recidiva/progressione richiede un monitoraggio diligente e accurato come mezzo di diagnosi e trattamento precoci; tale monitoraggio migliora considerevolmente la sopravvivenza.<sup>3</sup>

Attualmente, vi è la necessità di soluzioni di test con una maggiore sensibilità e con migliori tempi di risposta per i pazienti sintomatici. Il test Xpert Bladder Cancer Detection utilizza i sistemi di strumentazione Cepheid GeneXpert per misurare l'espressione di cinque bersagli mRNA in un campione di urina escretata in una cartuccia isolata ermeticamente nel contenuto. Questa soluzione semplice e rapida richiede meno di due minuti di tempo operatore con un tempo di risposta totale di circa 90 minuti.

## 5 Principio della procedura

I sistemi di strumentazione GeneXpert consentono di automatizzare e integrare il trattamento dei campioni, l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio in campioni semplici o complessi utilizzando i saggi di reazione a catena della polimerasi (PCR) e di trascrittasi inversa (RT-PCR) in tempo reale. I sistemi comprendono uno strumento, un personal computer e un software preinstallato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. I sistemi richiedono l'uso di cartucce monouso che contengono i reagenti PCR e consentono il processo di PCR. Poiché le cartucce isolate ermeticamente nel contenuto e i campioni non vengono mai a contatto con gli elementi operativi dei moduli dello strumento, la contaminazione crociata tra i campioni è ridotta al minimo. Per una descrizione completa del sistema, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dxo* il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*.

Il test Xpert Bladder Cancer Detection comprende i reagenti per il rilevamento di cinque bersagli mRNA (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2). ABL1 funge da Controllo dell'adeguatezza dei campioni (Sample Adequacy Control, SAC). L'ABL1 verifica che il campione contenga cellule umane e RNA umano. Per un valido risultato del test è necessario un segnale ABL1 positivo. Il controllo per la verifica della sonda (Probe Check Control, PCC) verifica la reidratazione del reagente, il riempimento della provetta PCR nella cartuccia, l'integrità della sonda e la stabilità del colorante. In ciascuna cartuccia è incluso un Controllo interno Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC), progettato per il rilevamento dell'inibizione associata al campione del RT-PCR in tempo reale.

I campioni di urina devono prima essere trattati con il kit di reagente per trasporto dell'urina Xpert® trasferendo 4,5 ml di urina nella provetta con reagente per trasporto dell'urina e capovolgendola tre volte per la miscelazione. La pipetta di trasferimento fornita con il test Xpert Bladder Cancer Detection viene utilizzata per trasferire 4 ml di urina trattata nella camera per il campione della cartuccia.

Tutti i reagenti necessari per la preparazione del campione e per l'analisi mediante RT-PCR sono precaricati all'interno della cartuccia. Le cellule presenti nel campione di urina vengono catturate su un filtro e lisate per sonicazione. L'acido nucleico che fuoriesce dalle cellule viene a sua volta eluito, miscelato con un reagente per RT-PCR liofilizzato e la soluzione ottenuta viene trasferita in una provetta di reazione per RT-PCR e il rilevamento. Il risultato si ottiene dopo circa 90 minuti.

Il test Xpert Bladder Cancer Detection fornisce risultati di test **POSITIVI (POSITIVE)** o **NEGATIVI (NEGATIVE)** in base ai risultati di un algoritmo di analisi discriminante lineare (LDA) che utilizza i risultati della soglia del ciclo (Ct) dei cinque bersagli mRNA. Per ottenere un risultato **POSITIVO (POSITIVE)** del test non è necessario rilevare tutti i bersagli mRNA.

## 6 Reagenti e strumenti

### 6.1 Materiali in dotazione

Il kit del test Xpert Bladder Cancer Detection contiene reagenti sufficienti per l'analisi di 10 campioni per il controllo qualità e/o 10 campioni di urina trattati con il Kit di reagente per trasporto dell'urina Xpert (n. di catalogo GXUTR-CE-30). Il kit del test Xpert Bladder Cancer Detection contiene quanto di seguito indicato:

#### **Cartucce del test Xpert Bladder Cancer Detection con provette di reazione integrate 10**

- Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)
- Reagente di eluizione

1 di ciascun tipo per  
cartuccia  
1,5 ml per cartuccia

#### **Pipette di trasferimento monouso**

**CD**

- File di definizione del saggio
- Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo)

**1 busta di dieci per kit**  
**1 per kit**

**Nota** Le schede dati di sicurezza (Safety Data Sheets, SDS) sono disponibili nel sito [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o <https://www.cepheidinternational.com> nella scheda **ASSISTENZA (SUPPORT)**.

**Nota** L'albumina di siero bovino (BSA) presente nelle microsferi di questo prodotto è stata prodotta esclusivamente da plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali; gli animali hanno superato i test ante e post mortem. Durante la lavorazione, il materiale non è stato miscelato con altro materiale animale.

## 7 Conservazione e manipolazione

- Conservare le cartucce e i reagenti del test Xpert Bladder Cancer Detection a 2–28 °C.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Usare la cartuccia entro 30 minuti dall'apertura del coperchio.
- Non utilizzare cartucce che presentano perdite.

## 8 Materiali necessari ma non forniti

- Kit di reagente per trasporto dell'urina Xpert (n. di catalogo GXUTR-CE-30) per il trattamento di campioni di urine primarie. Il kit è costituito da una provetta con Reagente per trasporto dell'urina Xpert e una pipetta di trasferimento.
- Sistemi di strumentazione GeneXpert Dx o GeneXpert Infinity (il numero di catalogo varia in base alla configurazione): strumento GeneXpert, computer, lettore di codici a barre e Manuale dell'operatore.
  - Per il sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versione 4.7b o successiva
  - Per i sistemi GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Software Xpertise versione 6.4b o successiva
- Stampante: se fosse necessaria una stampante, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata.

## 9 Avvertenze e precauzioni

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Tutti i campioni biologici devono essere trattati come potenziali veicoli di trasmissione degli agenti infettivi. Tutti i campioni umani devono essere trattati in base alle precauzioni standard. Le linee guida per la manipolazione dei campioni di analisi sono disponibili presso l'Organizzazione mondiale della sanità o i centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (U.S. Centers for Disease Control and Prevention).
- Attenersi alle procedure di sicurezza del proprio istituto per l'utilizzo e la manipolazione di sostanze chimiche e campioni biologici.
- Le caratteristiche prestazionali di questo test sono state stabilite solo con il tipo di campione di analisi elencato nella sezione Uso previsto. Le prestazioni di questo saggio con altri tipi di campioni di analisi non sono state valutate.
- I campioni di urina devono essere trattati con il Kit di reagente per trasporto dell'urina Xpert (n. di catalogo GXUTR-CE-30).
- Non aprire una cartuccia di Xpert Bladder Cancer Detection tranne che per l'aggiunta di campione trattato con il Reagente per trasporto dell'urina Xpert.
- Non utilizzare le cartucce dopo averle fatte cadere o agitate.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Ciascuna cartuccia monouso del test Xpert Bladder Cancer Detection deve essere adoperata per l'esecuzione di un solo test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Ciascuna pipetta monouso serve per il trasferimento di un singolo campione di analisi. Non riutilizzare le pipette monouso usate.
- Non usare la cartuccia se appare umida o se sembra che il sigillo del coperchio sia stato rotto.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Si consiglia di adottare le buone pratiche di laboratorio che includono il cambio dei guanti tra la manipolazione di un campione di analisi e quello successivo al fine di evitare la contaminazione dei campioni o dei reagenti.
- Rivolgersi al personale addetto allo smaltimento dei rifiuti ambientali del proprio istituto per ottenere informazioni utili sul corretto smaltimento delle cartucce esauste e dei reagenti inutilizzati. Controllare le normative regionali e locali in quanto possono differire dalle normative nazionali sullo smaltimento. Questo materiale può presentare le caratteristiche

dei rifiuti pericolosi e richiedere specifici requisiti di smaltimento. Gli istituti sono tenuti a verificare le normative sullo smaltimento dei rifiuti pericolosi in vigore.

## 10 Pericoli chimici

In base alla normativa (CE) n. 1272/2008 (CLP), questo materiale non è considerato pericoloso.

## 11 Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni

- Usare soltanto con i campioni di urina trattati con il Kit di reagente per trasporto dell'urina Xpert (n. di catalogo GXUTR-CE-30). Per il prelievo e la manipolazione dei campioni di urina seguire le istruzioni del fabbricante.
- Trasferire i campioni di urina nelle provette con Reagente per trasporto dell'urina Xpert entro 1 ora dal prelievo principale. Prima del trasferimento dell'urina nella provetta con Reagente per trasporto dell'urina Xpert, verificare che il bicchiere per il prelievo di urina sia stata capovolta tre volte per miscelarne il contenuto.
- I campioni di urina conservati nelle provette con Reagente per trasporto dell'urina Xpert devono essere mantenuti a una temperatura di 2–28 °C durante il trasporto al laboratorio.
- I campioni di urina contenuti nelle provette con Reagente per trasporto dell'urina Xpert sono stabili fino a sette giorni a 2–28 °C prima dell'analisi con il test Xpert Bladder Cancer Detection.

## 12 Procedura

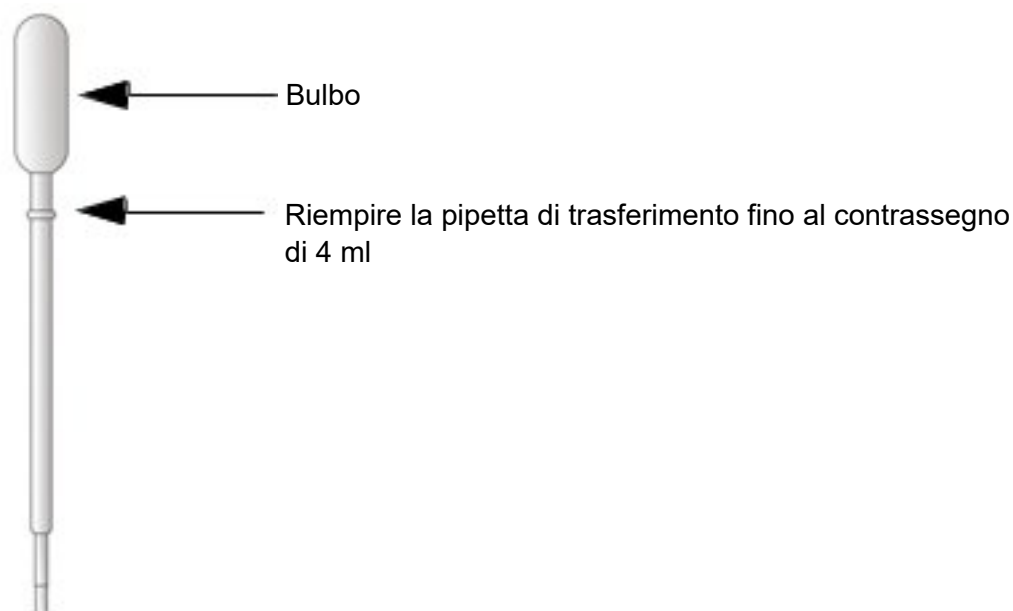
### 12.1 Preparazione della cartuccia

---

**Importante** Iniziare il test entro 30 minuti dall'introduzione del campione nella cartuccia.

---

1. Rimuovere la cartuccia dalla confezione.
2. Capovolgere la provetta con Reagente per trasporto dell'urina Xpert tre volte per miscelarne il contenuto.
3. Aprire il coperchio della cartuccia.
4. Aprire il coperchio della provetta di trasporto.
5. Riempire il campione fino al contrassegno di 4 ml.
  - a) Premere la pompetta della pipetta di trasferimento.
  - b) Inserire la pipetta nella provetta di trasporto.
  - c) Rilasciare la pompetta in modo da riempire la pipetta di trasferimento fino al contrassegno di 4 ml.
  - d) Il campione residuo può essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 28 °C nel caso fosse necessario ripetere il test.



**Figura 1. Pipetta di trasferimento per il test Xpert Bladder Cancer Detection**

6. Espellere il contenuto della pipetta nella camera della cartuccia riservata al campione.



**Figura 2. Cartuccia del test Xpert Bladder Cancer Detection (vista dall'alto)**

7. Chiudere il coperchio della cartuccia.

## 12.2 Avvio del test

### Importante

Prima di iniziare il test, accertarsi che il file di definizione del saggio (ADF) dell'Xpert Bladder Cancer Detection sia stato importato all'interno del software.

In questa sezione vengono riportati i passaggi predefiniti per il funzionamento del sistema di strumentazione GeneXpert. Per istruzioni dettagliate, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda del modello utilizzato.

**Nota** I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

---

1. Accendere il sistema di strumentazione GeneXpert:
  - Se si utilizza lo strumento GeneXpert Dx, accendere prima lo strumento e poi il computer. Il software GeneXpert si avvia automaticamente; in caso contrario, fare doppio clic sull'icona del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
  - oppure
  - Se si utilizza lo strumento GeneXpert Infinity, accenderlo. Il software Xpertise si avvierà automaticamente, oppure potrebbe essere necessario fare doppio clic sull'icona del software Xpertise sul desktop di Windows.
2. Connettersi al software del sistema di strumentazione GeneXpert usando il proprio nome utente e la password. Nella finestra del sistema GeneXpert, fare clic su **Crea analisi (Create Test)** (GeneXpert Dx) oppure fare clic su **Ordini (Orders)** e **Ordina test (Order Test)** (Infinity). Viene visualizzata la finestra **Crea analisi (Create Test)**
3. Inserire l'ID campione (Sample ID) tramite scansione o manualmente. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID campione (Sample ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra Visualizza risultati (View Results) così come su tutti i rapporti. Verrà visualizzata la finestra di dialogo Esegui scansione del codice a barre della cartuccia (Scan Cartridge Barcode).
4. Eseguire la scansione del codice a barre sulla cartuccia del test Xpert Bladder Cancer Detection. Verrà visualizzata la finestra Crea analisi (Create Test). Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Seleziona saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge SN).
5. Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Inoltra (Submit)** (Infinity). Immettere la password, se richiesto.
6. Per il sistema GeneXpert Infinity, posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore. La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene quindi collocata nel contenitore dei rifiuti.  
oppure  
Per lo strumento GeneXpert Dx:
  - a) Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
  - b) Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare. Al termine del test, la spia si spegne.
  - c) Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo. Rimuovere la cartuccia.
  - d) Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti di campioni di analisi attenendosi alla prassi standard del proprio presidio. Vedere la Sezione 9. Avvertenze e precauzioni.

## 13 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni dettagliate su come visualizzare e stampare i risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda dello strumento utilizzato.

1. Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**.
2. Una volta completato il test, fare clic sul pulsante **Rapporto (Report)** nella finestra Visualizza risultati (View Results) per visualizzare e/o generare un file di rapporto in formato PDF.

## 14 Controllo qualità

Controlli di qualità incorporati

Ciascun test comprende un controllo interno (CIC), un controllo per la verifica della sonda (PCC) e un controllo ABL1.

- **Controllo interno Cepheid (CIC):** Il CIC è un controllo Armored RNA® in forma di microsfera essiccata che è inclusa in ciascuna cartuccia per rilevare l'inibizione di RT-PCR associata al campione di analisi. Il controllo CIC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.
- **Controllo per la verifica della sonda (PCC):** Prima che inizi la PCR, il sistema di strumentazione GeneXpert misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsfere, il riempimento



delle provette di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti. Il PCC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.

- **Controllo ABL1:** Il controllo dell'adeguatezza dei campioni (SAC) consente di accertarsi che il campione contenga cellule umane e RNA umano. Per un risultato del test valido è necessario il segnale ABL1. Un ABL1 negativo indica che il campione non contiene cellule umane sufficienti o che il campione si è degradato.
- **Controlli esterni (non forniti):** I controlli esterni devono essere usati in conformità ai requisiti degli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti.

## 15 Interpretazione dei risultati

I risultati ottenuti dalla misurazione dei segnali fluorescenti e dagli algoritmi di calcolo incorporati vengono interpretati dal sistema di strumentazione GeneXpert e visualizzati nella finestra **Visualizza risultati (View results)** nelle schede Risultati dei test (Test Results), LDA totali (LDA Totals) e Risultato analita (Analyte Result). Il risultato del test, degli LDA totali e i risultati dell'analita vengono anche indicati nel rapporto sul test.

**Tabella 1. Xpert Bladder Cancer Detection - Risultati rappresentativi e interpretazione**

Risultato	Interpretazione
<b>POSITIVO (POSITIVE)</b> Vedere la Figura 3 e la Figura 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il totale LDA (il risultato di un algoritmo che utilizza i valori Ct di ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) è uguale o superiore al cut-off.</li> <li>• Il totale LDA deve essere compreso nell'intervallo valido tra -20 e 20.</li> <li>• ABL1: Il valore Ct di ABL1 è compreso nell'intervallo valido.</li> <li>• CIC: Non applicabile. I risultati CIC vengono ignorati perché i bersagli dei saggi nei campioni positivi possono interferire con questo controllo.</li> <li>• PCC – AMMESSO (PCC – PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>NEGATIVO (NEGATIVE)</b> Vedere la Figura 5 e la Figura 6.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il totale LDA è inferiore al cut-off.</li> <li>• ABL1: Il valore Ct di ABL1 è compreso nell'intervallo valido.</li> <li>• CIC: Il valore Ct di CIC è compreso nell'intervallo valido.</li> <li>• PCC – AMMESSO (PCC – PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>NON VALIDO (INVALID)</b> Vedere la Figura 7 e la Figura 8.	Non è possibile determinare la presenza o l'assenza dei bersagli mRNA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABL1 e CIC: I valori Ct di ABL1 e/o CIC non soddisfano i criteri di accettazione o una o più delle curve di crescita non soddisfano i criteri di accettazione.</li> <li>• PCC – AMMESSO (PCC – PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> <li>• Il contenuto cellulare del campione è troppo basso, la PCR è stata inibita o il campione non è stato raccolto correttamente.</li> </ul>
<b>ERRORE (ERROR)</b>	Non è possibile determinare la presenza o l'assenza dei bersagli mRNA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCC – RESPINTO (PCC – FAIL); uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> <li>• L'errore si verifica probabilmente perché la provetta di reazione non era stata riempita bene, è stato rilevato un problema di integrità della sonda del reagente, sono stati superati i limiti di pressione oppure è stato rilevato un errore di posizionamento della valvola.</li> </ul>
<b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b>	Non è possibile determinare la presenza o l'assenza dei bersagli mRNA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• NESSUN RISULTATO (NO RESULT) indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test in corso.</li> <li>• PCC – NA (non applicabile)</li> </ul>

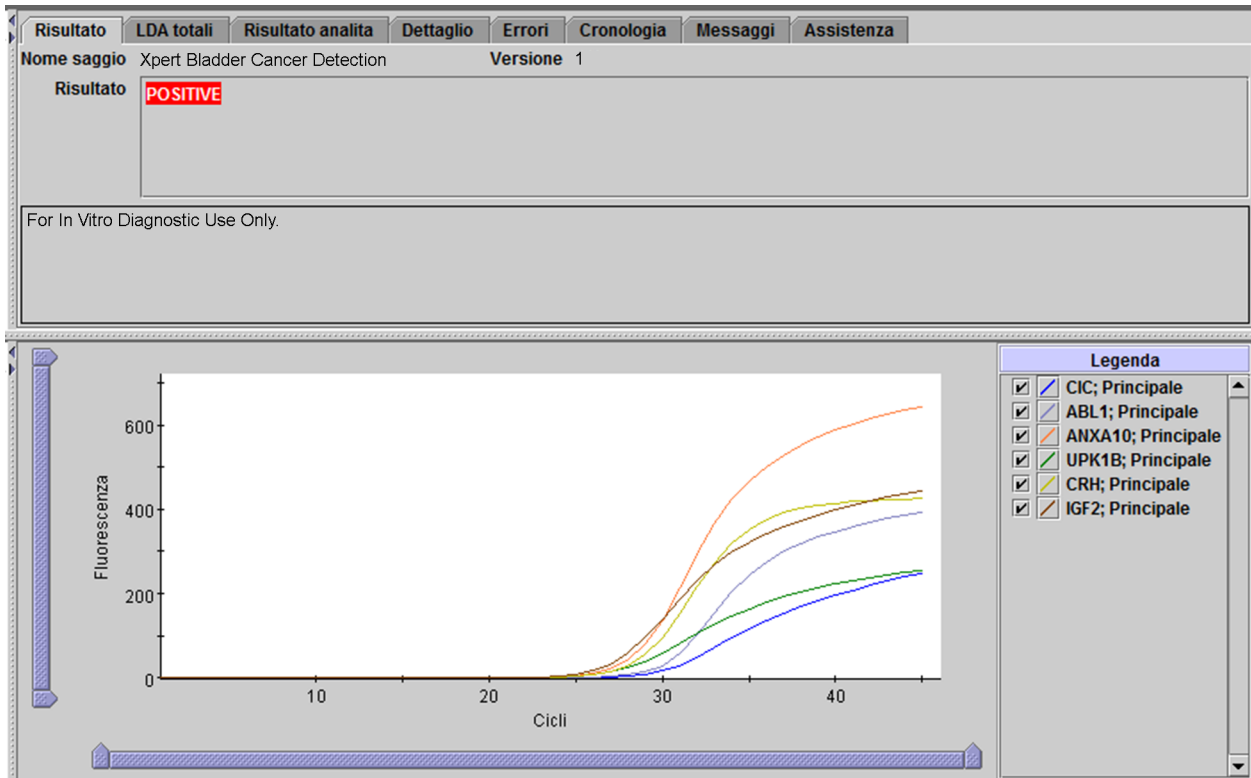


Figura 3. RISULTATO POSITIVO

Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	1,1976

Figura 4. Totale LDA – RISULTATO POSITIVO

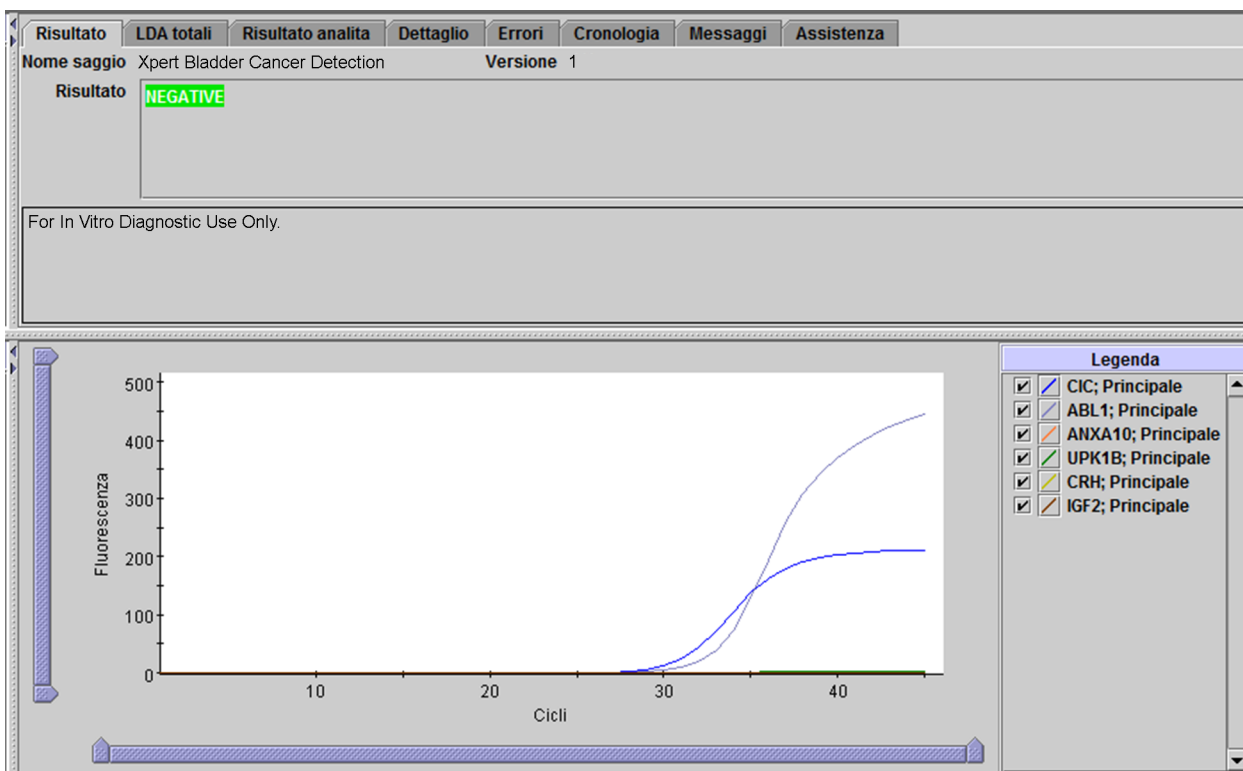


Figura 5. RISULTATO NEGATIVO

Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	0,0360

Figura 6. Totale LDA – RISULTATO NEGATIVO

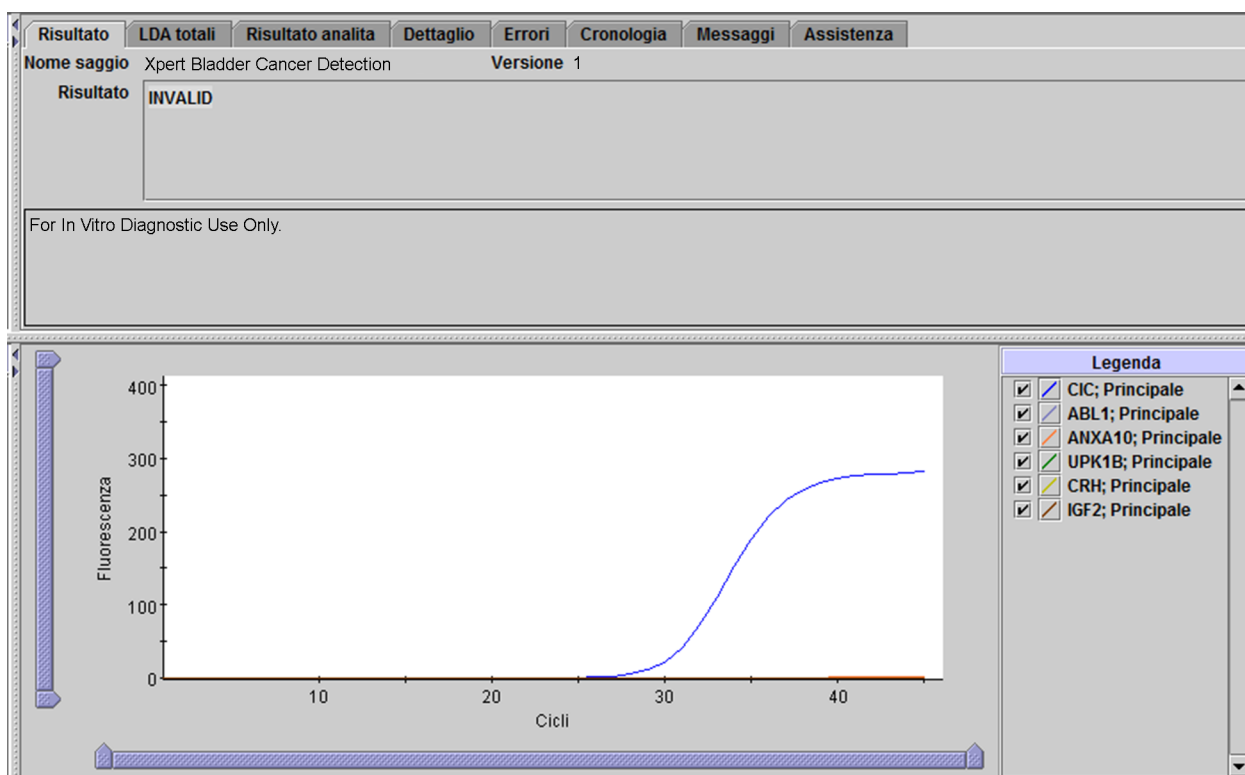


Figura 7. NON VALIDO (INVALID)

Nome categoria	Int. validità min	Cutoff	Int. validità max	LDA totale
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	

Figura 8. Totale LDA – NON VALIDO

## 16 Ripetizioni del test

### 16.1 Procedura di ripetizione del test

Per la ripetizione del test in caso di esito **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**, **NON VALIDO (INVALID)** o **ERRORE (ERROR)**, usare una nuova cartuccia (non riutilizzare la cartuccia).

1. Estrarre la nuova cartuccia dal kit.
2. Vedere la Sezione 12.1. Preparazione della cartuccia e la Sezione 12.2. Avvio del test.

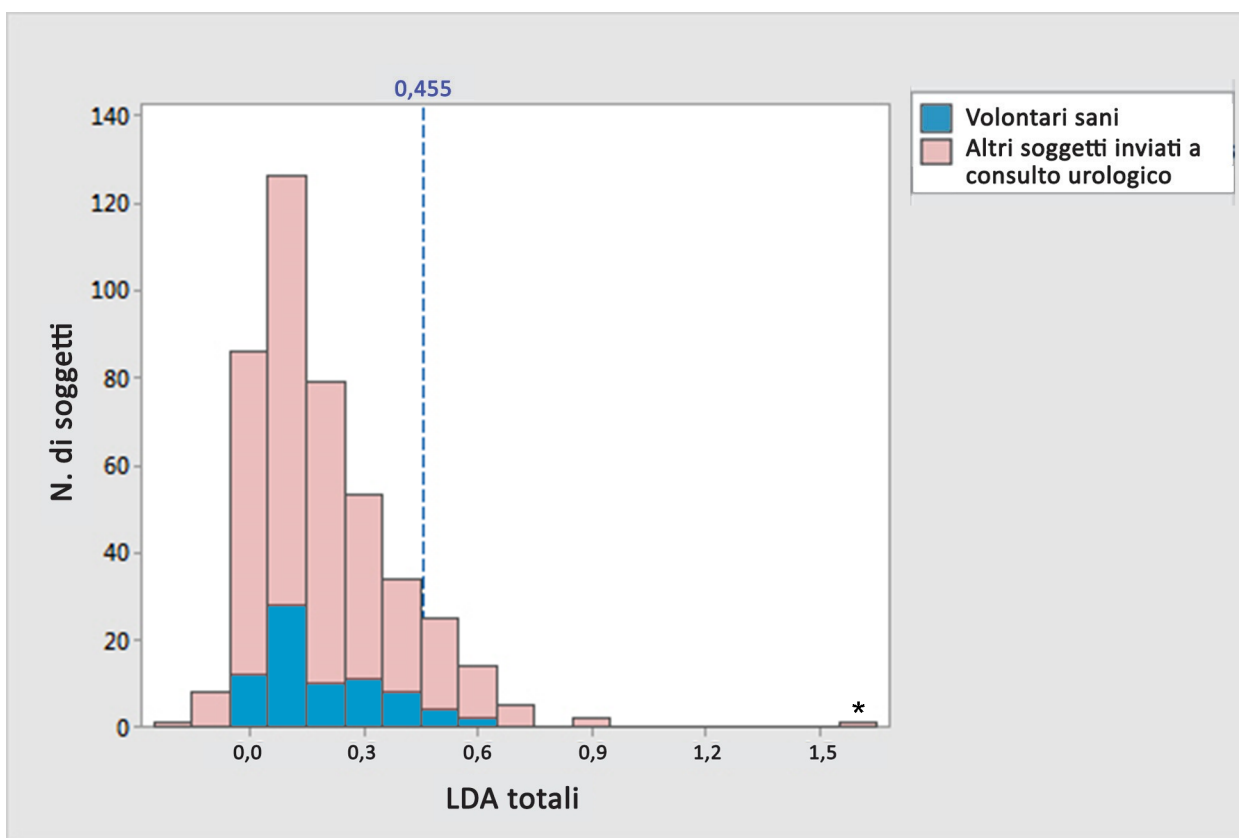
## 17 Limitazioni

- Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni del test. I risultati del test Xpert Bladder Cancer Detection devono essere interpretati contestualmente agli altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.
- Le prestazioni del test Xpert Bladder Cancer Detection sono state convalidate utilizzando le procedure fornite in questo foglietto illustrativo utilizzando soltanto campioni di urina raccolti da soggetti di età compresa tra 19 e 95 anni.
- Il test Xpert Bladder Cancer Detection rileva mRNA di ABL1, CRH, IGF2, UPK1B e ANXA10 in campioni di urina escreta. Patologie e farmaci che provocano l'aumento dei livelli di questi mRNA possono generare un risultato positivo del test.
- È possibile ottenere risultati di test errati se si raccolgono, manipolano, conservano incorrettamente o si scambiano i campioni di analisi. Per evitare risultati erronei, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni descritte in questo foglietto illustrativo.
- È possibile osservare interferenza del saggio in presenza di albumina, bilirubina, emoglobina, sangue intero, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillo di Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoina e fenazopiridina HCl. I livelli massimi tollerati di queste sostanze, come elencato nella Tabella 7, sono 1,92 g/dl per l'albumina, 11,25 mg/dl per la bilirubina, 0,153 g/dl per l'emoglobina, 1% per il sangue intero,  $6 \times 10^6$  CFU/ml per *Candida albicans*,  $6 \times 10^5$  CFU/ml per *Escherichia coli*,  $6 \times 10^7$  CFU/ml per *Pseudomonas aeruginosa*,  $1 \times 10^6$  CFU/ml per BCG, 60 mg/dl per la nitrofurantoina e 25,32 mg/dl per la fenazopiridina HCl.
- Le mutazioni o i polimorfismi nelle regioni di legame del primer o della sonda possono comportare risultati erronei ma credibili.

## 18 Valori attesi

### 18.1 Valori tra volontari sani e soggetti inviati a consulto urologico

Il test Xpert Bladder Cancer Detection è stato eseguito con campioni provenienti da volontari sani e soggetti inviati a consulto urologico senza sintomi o anamnesi di carcinoma vescicale, come parte di uno studio di specificità del saggio (vedere anche Specificità in Prestazioni cliniche qui sotto). La distribuzione degli LDA totali è mostrata nella Figura 9. Il cut-off del saggio è indicato con una linea punteggiata blu.



**Figura 9. Istogramma degli LDA totali con il Test di rilevamento del carcinoma vescicale tra volontari sani e altri soggetti inviati a consulto urologico**

\*Un soggetto diagnosticato con carcinoma della vescica presentato come Totale LDA massimo (valore anomalo all'estrema destra)

## 18.2 Valori tra pazienti con sintomi di carcinoma della vescica

La distribuzione dei risultati del totale LDA tra i campioni raccolti in uno studio prospettico provenienti da soggetti che presentavano sintomi di cancro della vescica è mostrata nella Figura 10 (vedere anche Sezione 19.1. Confronto delle prestazioni e dello standard di cura). La distribuzione è mostrata per i soggetti con risultati (POS) e con risultati (NEG) per il carcinoma vescicale in base alla cistoscopia e ai risultati istologici. Il cut-off del saggio è indicato con una linea punteggiata blu.

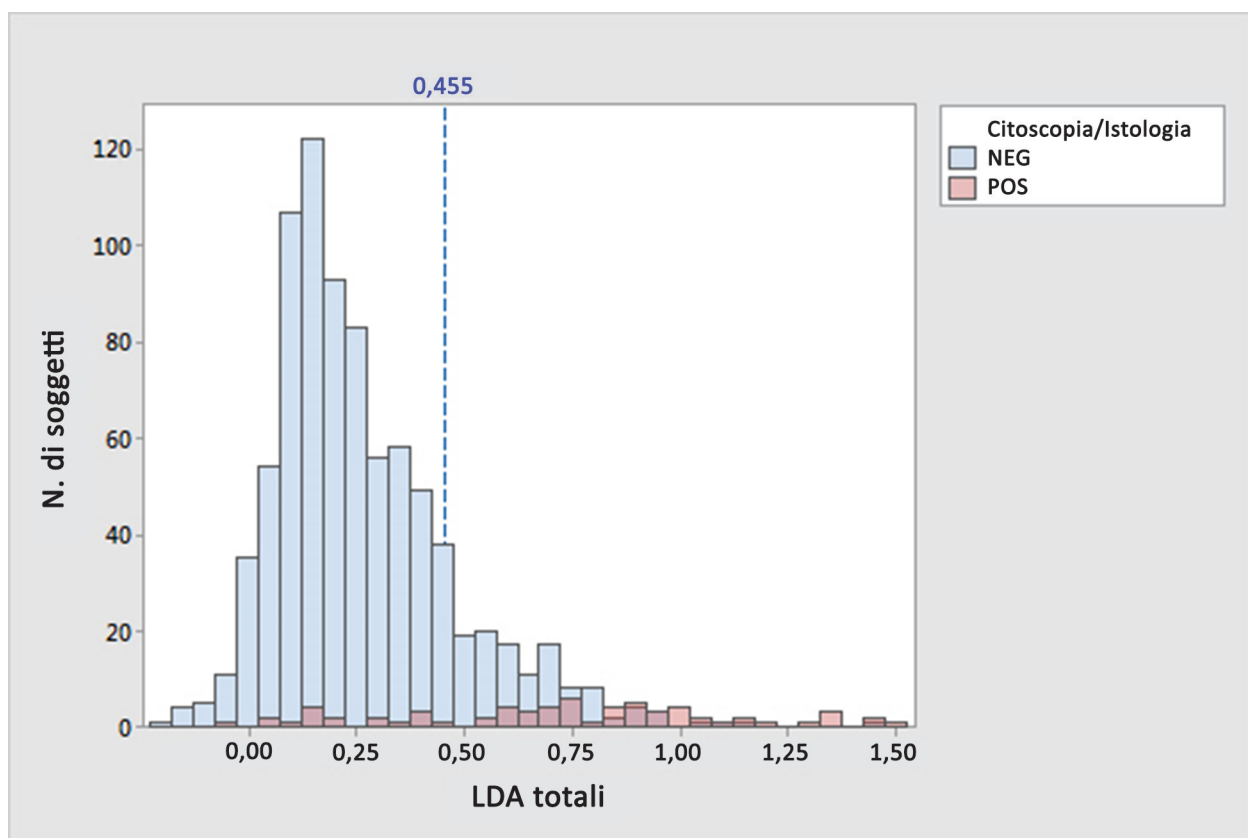


Figura 10. Istogramma degli LDA totali per il test Xpert Bladder Cancer Detection tra soggetti con sintomi di carcinoma vescicale

## 19 Caratteristiche prestazionali

### 19.1 Confronto delle prestazioni e dello standard di cura

Le caratteristiche prestazionali del test Xpert Bladder Cancer Detection sono state valutate presso siti in Stati Uniti, Canada e UE. I soggetti comprendevano individui con sintomi di carcinoma della vescica. Ai fini dello studio, i pazienti sintomatici sono stati definiti come pazienti che presentavano macroematuria (evidente) o microematuria riferita dai pazienti stessi entro 12 settimane dall'arruolamento nello studio. Per i soggetti idonei, sono stati raccolti campioni di urina escreti per il test Xpert Bladder Cancer Detection. I risultati del test Xpert Bladder Cancer Detection sono stati confrontati con i risultati ottenuti mediante cistoscopia, con conferma istologica dei campioni prelevati in cistoscopia positivi e sospetti. I pazienti con cistoscopie positive o sospette ma con reperti istologici negativi sono stati considerati negativi per il carcinoma della vescica. I soggetti con risultati cistoscopici positivi e/o sospetti senza risultati istologici sono stati esclusi dalle analisi. Inizialmente, in questo studio è stato arruolato un totale di 1.124 soggetti, di cui 895 erano idonei per l'inclusione e avevano riportato risultati validi con il test Xpert Bladder Cancer Detection.

I dati anagrafici relativi agli 895 soggetti sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Riepilogo dei dati anagrafici — Studio del Test di rilevamento del carcinoma della vescica

Categoria		N(%)
<b>Sesso</b>	Maschile	511 (57,1%)
	Femminile	384 (42,9%)
<b>Razza</b>	Caucasico	756 (84,5%)

Categoria		N(%)	
	Ispanico	37	(4,1%)
	Nero o africano americano	81	(9,0%)
	Asiatico	9	(1,0%)
	Altro	6	(0,7%)
	Ignoto	6	(0,7%)
<b>Tabagismo</b>			
	Fumatore attuale	145	(16,2%)
	Ex fumatore	316	(35,3%)
	Mai fumato	434	(48,5%)
<b>Anamnesi di ematuria</b>			
	Macroematuria	487	(54,4%)
	Microematuria asintomatica	408	(45,6%)
<b>Età (anni)</b>			<b>Media ± DS (intervallo)</b>
	Totale	895	62,3 ± 13,6 (19-95)
	Maschile	511 (57,1%)	64,8 ± 13,0 (20-95)
	Femminile	384 (42,9%)	59,0 ± 13,8 (19-88)

Complessivamente, il test Xpert Bladder Cancer Detection ha dimostrato una sensibilità del 75,8% e una specificità dell'84,6% in relazione alla cistoscopia/istologia (Tabella 3). La sensibilità tra i tumori di alto grado era dell'88,4% [(38/43) IC del 95%: 75,5-94,9]. La sensibilità tra i tumori di basso grado era del 52,2% [(12/23) IC del 95%: 33,0-70,8].

**Tabella 3. Confronto del test Xpert Bladder Cancer Detection e della cistoscopia/istologia**

	Cistoscopia/istologia			
		Pos	Neg	Totale
<b>Vescica Xpert</b>	Pos	50	128	178
	Neg	16	701	717
	Totale	66	829	895
	Sensibilità	75,8% (IC del 95%: 64,2-84,5)		
Specificità	84,6% (IC del 95%: 81,9-86,9)			
PPV	28,1% (IC del 95%: 22,0-35,1)			
NPV	97,8% (IC del 95%: 96,4-98,6)			
Accuratezza	83,9% (IC del 95%: 81,4-86,2)			
Prevalenza	7,4% (IC del 95%: 5,8-9,3)			

I test di Xpert Bladder Cancer Detection sono riusciti al primo tentativo per il 95,4% (868/910) dei campioni di studio con un tasso indeterminato globale del 4,6%. I casi incerti includevano 19 risultati **NON VALIDO (INVALID)**, 19 risultati **ERRORE (ERROR)** e quattro esiti **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**. Trentasette dei 42 casi incerti sono stati analizzati nuovamente e, di questi, 27 hanno generato risultati validi alla ripetizione del saggio. Il tasso complessivo di riuscita del saggio è stato del 98,4% (895/910).



## 19.2 Specificità

Oltre alla specificità clinica dell'84,6% stabilita con uno studio di rilevamento del carcinoma vescicale, è stato condotto uno studio prospettico, multicentrico, per stabilire la specificità del test Xpert Bladder Cancer Detection in volontari sani e in pazienti urologici senza anamnesi pregressa o evidenza clinica di carcinoma alla vescica. Inizialmente, in questo studio è stato arruolato un totale di 537 soggetti, di cui 508 erano idonei per l'inclusione e avevano riportato risultati validi con il test Xpert Bladder Cancer Detection. La popolazione di pazienti è riassunta nella Tabella 4.

**Tabella 4. Riepilogo dei dati anagrafici — Studio di specificità del test Xpert Bladder Cancer Detection**

Categoria		N(%)	
<b>Sesso</b>	Maschile	341	(67,1%)
	Femminile	167	(32,9%)
<b>Tabagismo</b>	Fumatore attuale	52	(10,2%)
	Ex fumatore	196	(38,6%)
	Mai fumato	260	(51,2%)
<b>Anamnesi di cancro</b>	Anamnesi di GU <sup>a</sup>	73	(14,4%)
	Anamnesi di cancro non GU	32	(6,3%)
	Nessuna anamnesi di cancro	403	(79,3%)
<b>Età (anni)</b>			<b>Media ± DS (intervallo)</b>
	Totale	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Maschile	341 (67,1%)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Femminile	167 (32,9%)	57,2 ± 14,3 (19-89)

<sup>a</sup> GU=cancro dell'apparato genito-urinario

La specificità complessiva del test Xpert Bladder Cancer Detection in volontari sani e in soggetti che presentavano una valutazione urologica senza anamnesi pregressa o evidenza clinica di cancro della vescica era dell'89,8% (456/508). I campioni del 91,9% (68/74) dei volontari sani erano negativi al test Xpert Bladder Cancer Detection. Un riepilogo della specificità complessiva e della specificità per gruppo è mostrato nella Tabella 5.

**Tabella 5. Confronto fra il test Xpert Bladder Cancer Detection e stato clinico**

Gruppo	N	TP	FP	TN	FN	Specificità (%) (IC al 95%)
Volontari sani	74	NA	6	68	NA	91,9% (83,4-96,2)
Altro	434	NA	46	388	NA	89,4% (86,2-92,0)
Combinato	508	NA	52	456	NA	89,8%(86,8-92,1)

TP=vero positivo, FP=falso positivo, TN=vero negativo, FN=falso negativo. Altro = soggetti inviati al consulto urologico senza anamnesi pregressa o evidenza clinica di carcinoma vescicale.

## 20 Prestazioni analitiche

### 20.1 Input del saggio minimo

Le concentrazioni cellulari e di ABL1 mRNA, che sono altamente correlate, variano considerevolmente tra i campioni di urina. L'ABL1 RT-PCR fornisce solidi risultati dal ciclo 36,0. ABL1 funge da Controllo dell'adeguatezza dei campioni (SAC) e il Ct massimo consentito per un risultato valido è impostato a 36,0, il che definisce l'input di saggio minimo. Utilizzando questo cut-off dell'adeguatezza dei campioni con 895 campioni di urina escreta, il tasso di risultati incerti era del 4,6%, la sensibilità era del 75,8% e la specificità era dell'84,6% (vedere la Sezione 19).

Le prestazioni del saggio sono state analizzate con risultati vicini al cut-off di adeguatezza dei campioni e la concentrazione cellulare minima necessaria per soddisfare il requisito di adeguatezza dei campioni è stato stimato con due linee cellulari (SW780, ATCC® CRL-2169 e BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Dapprima, sono stati preparati campioni bianchi (n=30) aggiungendo campioni di urina individuali a uguali volumi di Reagente per trasporto dell'urina Xpert e filtrando per rimuovere le cellule endogene. Due replicati sono stati analizzati con ciascuno dei due lotti di reagente per ciascuno campione di urina. Tutti i risultati del test erano **NON VALIDO (INVALID)** perché l'ABL1 non era stato rilevato, o il Ct era maggiore di 36,0. I volumi rimanenti di campioni bianchi sono stati quindi aggregati e utilizzati come diluente per le diluizioni delle linee cellulari.

La concentrazione minima necessaria per ottenere 19 su 20 replicati con ABL1 Ct uguale o inferiore a 36,0 è stata stimata utilizzando la regressione logistica e analizzando i replicati di 20 a un minimo di cinque concentrazioni in tre giorni di analisi. Lo studio è stato eseguito con due lotti differenti di test Xpert Bladder Cancer Detection e i risultati sono riassunti nella Tabella 6.

**Tabella 6. Input del saggio minimo nel test Xpert Bladder Cancer Detection**

Linea cellulare	Input del saggio minimo (in cellule/ml di campione senza conservante) Stime (Logit) (Intervalli di confidenza del 95% inferiore o superiore)	
	Lotto 1	Lotto 2
SW780	13,4 (11,4-18,7)	12,4 (10,6-16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0-61,9)	22,5 (19,1-30,3)

### 20.2 Specificità analitica

I primer e le sonde del test Xpert Bladder Cancer Detection sono stati progettati per amplificare l'mRNA e per evitare l'amplificazione del DNA genomico umano. Per stabilire se il test Xpert Bladder Cancer Detection amplifica e rileva il DNA genomico umano, il DNA genomico umano (Promega G304A) è stato introdotto direttamente nel saggio RT-PCR a 40 ng/ml, 400 ng/ml e 4 µg/ml. Sono stati analizzati otto replicati per concentrazione di DNA genomico umano e otto controlli senza DNA aggiunto. I risultati Ct per tutti i bersagli (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) erano zero (bersagli non rilevati) in tutti i replicati. Questi risultati dimostrano che non è stata rilevata alcuna reattività crociata con il DNA genomico umano con il test Xpert Bladder Cancer Detection. Il DNA genomico umano non ha, inoltre, interferito con la reazione CIC alle concentrazioni analizzate.

### 20.3 Sostanze interferenti

In uno studio non clinico, 26 sostanze potenzialmente interferenti, inclusi tre microorganismi che possono essere presenti in campioni di urina escreta, sono state valutate con il test Xpert Bladder Cancer Detection.

Per determinare se la presenza di sostanze potenzialmente interferenti ha causato interferenza del saggio, per ogni sostanza sono stati analizzati otto campioni replicati negativi e otto campioni replicati positivi. Soluzioni di sostanze potenzialmente interferenti sono state preparate e analizzate a concentrazioni uguali o superiori a quelle specificate nella Tabella 7, che elenca la massima concentrazione tollerata per ciascuna sostanza. Tutti i campioni individuali sono stati conservati aggiungendoli a un uguale volume di Reagente per trasporto dell'urina Xpert e poi combinati per creare pool negativi e positivi. Le sostanze e gli organismi sono stati quindi diluiti in pool negativi e positivi per il test.

L'effetto di ciascuna sostanza potenzialmente interferente sui replicati positivi e negativi è stato valutato confrontando il totale LDA generato in presenza della sostanza al totale LDA ottenuto dai controlli che non contenevano la sostanza.

Delle 26 sostanze potenzialmente interferenti, le sostanze o gli organismi che hanno causato risultati **NON VALIDO (INVALID)** erano la *Pseudomonas aeruginosa* a una concentrazione di  $6 \times 10^8$  UFC/ml e la *Candida albicans* a una concentrazione di  $6 \times 10^7$  UFC/ml di urina. Tre sostanze hanno causato risultati **ERRORE (ERROR)**: nitrofurantoina (a 75mg/dl), fenazopiridina HCl (a 33,75 mg/dl) ed emoglobina (a 0,77 g/dl), anche se l'emoglobina non ha mostrato errori a concentrazioni più elevate (fino a 2 g/dl). Sei sostanze hanno causato effetti inibitori statisticamente significativi sul totale LDA, superiori a due deviazioni standard dalla media di controllo: albumina (a 2,4 g/dl), emoglobina (a 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (a  $6 \times 10^6$  CFU/ml), bilirubina (a 15 mg/dl), bacillo Calmette-Guerin (BCG) (a  $5,5 \times 10^6$  CFU/ml) e sangue intero (all'1,5%). Per queste sostanze sono state eseguite titolazioni e sono state determinate le concentrazioni massime tollerate, elencate nella Tabella 7.

**Tabella 7. Sostanze analizzate e concentrazioni massime tollerate**

Analita	Concentrazione analitica <sup>a</sup>	
	(Unità SI)	(Unità conv.)
<b>Possibili costituenti dell'urina</b>		
Albumina	30 g/l	1,92 g/dl
Acido ascorbico (vitamina C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubina (non coniugata)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Caffeina	308 µmol/l	598 µg/l
Etanolo	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glucosio	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Emoglobina	12 g/l	0,153 g/dl
Leucociti	N/A	$1 \times 10^5$ /ml
Acido urico	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Cloruro di sodio	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nicotina	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Sangue intero	N/A	1% v/v
<b>Possibili contaminanti microbici</b>		
<i>Candida albicans</i>	N/A	$6 \times 10^6$ UFC/ml
<i>Escherichia coli</i>	N/A	$6 \times 10^5$ UFC/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N/A	$6 \times 10^7$ UFC/ml
<b>Agenti terapeutici</b>		
Acetaminofene	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillo di Calmette-Guerin (BCG)	N/A	$1 \times 10^6$ UFC/ml
Dossiciclina	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomicina C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acido acetilsalicilico	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicillina	152 µmol/l	1,72 mg/dl
Doxorubicina HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoina	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Fenazopiridina HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl

Analita	Concentrazione analitica <sup>a</sup>	
	(Unità SI)	(Unità conv.)
Trimetoprima	2,1 mmol/l	60 mg/dl

<sup>a</sup> Concentrazioni per urina senza conservanti (non trattata)

## 20.4 Contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio per dimostrare che l'impiego delle cartucce GeneXpert monouso isolate ermeticamente nel contenuto riduce al minimo la contaminazione da carry-over (trascinamento) nelle sessioni analitiche di campioni negativi, successive a sessioni con campioni caratterizzati da valori positivi molto elevati all'interno dello stesso modulo GeneXpert. Lo studio consisteva nel trattamento di un campione negativo all'interno dello stesso modulo GeneXpert subito dopo un campione di carcinoma vescicale positivo con valori molto elevati. Il campione altamente positivo era costituito dalle linee cellulari SW780 (ATCC® CRL-2169) a  $1,5 \times 10^5$  cellule/ml, e BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) a  $2,5 \times 10^4$  cellule/ml, in una matrice di fondo con 50% di reagente per trasporto dell'urina Xpert e 50% di urina sintetica. Questo schema di analisi è stato ripetuto 43 volte su un singolo modulo GeneXpert per un totale di 21 campioni di analisi positivi con valori molto elevati e 22 campioni negativi. Tutti e 21 i campioni positivi con valori molto elevati sono stati correttamente riportati come **POSITIVO (POSITIVE)**. Ventuno dei campioni negativi sono stati riportati correttamente come **NEGATIVO (NEGATIVE)**, e un campione negativo è stato riportato come **NON VALIDO (INVALID)** perché il valore Ct del CIC non era compreso nell'intervallo valido.

## 20.5 Riproducibilità del saggio

La riproducibilità del test Xpert Bladder Cancer Detection è stata valutata utilizzando un pannello di cinque campioni preparati in una matrice di fondo con 50% di Reagente per trasporto dell'urina Xpert e 50% di urina, in tutto l'intervallo refertabile LDA. Due operatori presso ciascuno dei tre siti di studio hanno analizzato un pannello di cinque campioni in nove giorni (cinque campioni x nove giorni x due operatori x due replicati x tre siti). Tre lotti di cartucce del test Xpert Bladder Cancer Detection sono stati utilizzati presso ciascuno di questi tre siti di analisi. Il test Xpert Bladder Cancer Detection è stato eseguito in base alla procedura del test Xpert Bladder Cancer Detection.

La riproducibilità del test Xpert Bladder Cancer Detection è stata valutata in termini degli LDA totali per ciascun campione, relativo ai valori attesi. La media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) tra i siti, tra i lotti, tra i giorni, tra gli operatori e all'interno dei saggi per ciascun elemento del pannello sono riportati nella Tabella 8.

Tabella 8. Riepilogo dei dati di riproducibilità

Totale LDA atteso	Effettivo (IC del 95%)	N	Sito/Strum		Lotto		Giorno		Operatore/ sessione		Entro la sessione		Totale	
			DS	(%) <sup>a</sup>	DS	(%) <sup>a</sup>	DS	(%) <sup>a</sup>	DS	(%) <sup>a</sup>	DS	(%) <sup>a</sup>	DS	CV
0,02	0,02 (-0,02, 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14, 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43, 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43, 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08, 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) è il contributo della componente di varianza rispetto al CV complessivo.

## 21 Riferimenti bibliografici

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

## 22 Ubicazione delle sedi Cepheid

### Sede centrale globale

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefono: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

### Sede centrale europea

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefono: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

## 23 Assistenza Tecnica

Prima di contattare il Supporto Tecnico di Cepheid, raccogliere le seguenti informazioni:

- Nome del prodotto
- Numero di lotto
- Numero di serie dello strumento
- Messaggi di errore (se presenti)
- Versione del software e, se pertinente, codice riportato sull'etichetta di servizio del computer

Segnalare gli incidenti gravi associati al test a Cepheid e all'autorità competente dello Stato membro in cui si è verificato l'incidente grave.

### Informazioni di contatto

Stati Uniti

Telefono: +1 888 838 3222

E-mail: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)






Francia














Telefono: +33 563 825 319

E-mail: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici del Supporto Tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

## 24 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Marchio CE - Conformità europea
	Non riutilizzare
	Attenzione

Simbolo	Significato
	Data di scadenza
	Codice lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Attenzione
	Fabbricante
	Paese di produzione
	Contenuto sufficiente per $n$ test
	Controllo
	Limiti di temperatura
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Rischi biologici
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Importatore



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 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



## 25 Cronologia delle revisioni

Sezione	Descrizione della modifica
Tabella dei simboli	Aggiunta dei simboli CH REP e Importatore e aggiunta di descrizioni nella tabella dei simboli. Aggiunta dei simboli CH REP e Informazioni sull'importatore con l'indirizzo svizzero.
Cronologia delle revisioni	Aggiornamento della tabella Cronologia delle revisioni.