

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Instrucțiuni de utilizare

IVD CE

Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

Trademark, Patents and Copyright Statements

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.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], sigla Cepheid, GeneXpert[®] și Xpert[®] sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2016-2023 Cepheid.

Consultați Istoricul revizuirilor pentru o listă detaliată a modificărilor.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.

1 Denumire brevetată

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Denumire comună sau obișnuită

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Utilizare preconizată

Xpert Bladder Cancer Detection, efectuat pe sistemele instrumentului GeneXpert[®] de la Cepheid, este un test de diagnosticare calitativă *in vitro* destinat monitorizării recurenței cancerului de vezică urinară la pacienții adulți diagnosticați anterior cu cancer de vezică urinară. Testul utilizează un specimen de urină vidată și măsoară nivelul a cinci mARN-uri țintă (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) prin intermediul reacției în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) în timp real. Testul Xpert Bladder Cancer Detection este indicat pentru a ajuta la evaluarea clinică standard în monitorizarea recurenței cancerului de vezică urinară la pacienții adulți diagnosticați anterior cu cancer de vezică urinară și trebuie utilizat împreună cu alte măsuri clinice pentru a evalua recurența bolii.

4 Rezumat și explicații

Cancerul de vezică urinară urotelial (UBC) este al șaptelea cel mai frecvent tip de cancer la bărbați și al 17-lea cel mai frecvent tip de cancer la femei la nivel mondial.¹ UBC este mai frecvent în țările dezvoltate și este al patrulea și respectiv al nouălea cel mai frecvent tip de cancer la bărbați și femei din Occident. 75% din UBC nou diagnosticate sunt reprezentate de cancere invazive non-muscular, în timp ce 25% din diagnosticile rămase sunt invazive muscular, necesitând intervenții radicale.¹ Frecvența UBC combinată cu cea mai ridicată rată de recurență din toate tipurile de cancer adaugă un cost suplimentar uriaș în cadrul sistemelor de asistență medicală. Incidența UBC a scăzut în anumite țări și se consideră că este asociată cu o reducere a consumului de tutun și o igienă industrială mai bună în rândul ocupațiilor cu risc ridicat. Cu toate acestea, povara globală este considerată ca fiind în creștere, în special în țările în curs de dezvoltare, în special în China, unde fumatul este frecvent și populația este numeroasă. Rata de prevalență a UBC este cea mai mare dintre toate tipurile de cancer urologic.¹ În SUA, incidența cancerului de vezică urinară continuă să crească la populația în vârstă, iar cele mai recente estimări indică peste 74.000 de cazuri în anul 2015. În plus, peste 500.000 de pacienți trăiesc cu cancer de vezică urinară în SUA.² În Uniunea Europeană (UE), rata de incidență standardizată în funcție de vârstă este 27 la 100.000 pentru bărbați și șase la 100.000 pentru femei. Incidența, prevalența și mortalitatea variază în funcție de regiune și țară.¹ Cancerul de vezică urinară afectează în principal persoanele cu vârsta pentru 60 de ani din SUA și Europa.² Ratele de incidență sunt de aproape patru ori mai mari la bărbați decât la femei și sunt cele mai ridicate în rândul rasei caucaziene.²

Cancerul de vezică urinară este cel mai frecvent prezent în hematuria microscopică sau brută nedureroasă, evidentă la aproximativ 80 - 90% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară. Persoanele considerate inițial cu boală avansată este mai probabil să prezinte simptome cum ar fi durere la nivelul spatelui sau bazinului, în plus față de hematurie. Prezența clinică a majorității pacienților este nesemnificativă și diagnosticul necesită teste mai invazive.

Cancerul de vezică urinară are cea mai ridicată rată de recurență dintre toate bolile, adeseori până la 70% în decurs de cinci ani de la tratamentul reușit. În timp ce majoritatea pacienților cu cancer de vezică urinară pot fi tratați cu succes cu terapie care nu afectează organele, majoritatea se vor confrunta cu o recurență sau o evoluție a bolii. Rata mare de recurență/ evoluție necesită o monitorizare atentă și exactă ca metodă de diagnosticare și tratament timpurii; o astfel de monitorizare îmbunătățește semnificativ supraviețuirea.³

În prezent sunt necesare soluții de testare cu sensibilitate îmbunătățită și timp de răspuns îmbunătățit pentru pacienții simptomatici. Xpert Bladder Cancer Detection utilizează sistemele de instrumente GeneXpert de la Cepheid pentru a măsura expresia a cinci ținte ARNm dintr-o probă de urină vidată dintr-un cartuș autonom. Această soluție ușor de utilizat și rapidă necesită mai puțin de două minute de timp efectiv de lucru, cu un timp de răspuns total de aproximativ 90 de minute.

5 Principiul procedurii

Sistemele instrumentului GeneXpert automatizează și integrează procesarea probelor, amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele simple sau complexe utilizând reacția de polimerază în lanț în timp real (PCR) și teste cu transcripție inversă (RT-PCR). Sistemele constau dintr-un instrument, un computer personal și software preîncărcat pentru efectuarea testelor și vizualizarea rezultatelor. Sistemele necesită utilizarea de cartușe de unică folosință care conțin reactivi PCR și găzduiesc procesele PCR. Deoarece cartușele sunt autonome și probele nu intră niciodată în contact cu părțile de lucru ale modulelor instrumentului, contaminarea încrucișată între probe este redusă la minimum. Pentru o descriere completă a sistemului, consultați *Manualul de utilizare a sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare a sistemului GeneXpert Infinity*.

Xpert Bladder Cancer Detection include reactivi pentru detectarea a cinci ținte ARNm (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH și IGF2). ABL1 servește drept control al adecvării probei (SAC). ABL1 asigură că proba conține celule umane și ARN uman. Pentru un rezultat de test valid este necesar un semnal ABL1 pozitiv. Un control al verificării sondei (PCC) este inclus pentru a verifica rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. Un Control intern Cepheid (CIC), conceput pentru a detecta inhibarea asociată probei a RT-PCR în timp real, este inclus în fiecare cartuș.

Probele de urină trebuie mai întâi tratate cu trusa de reactivi pentru transportul urinei Xpert®, transferând 4,5 ml de urină în eprubeta de reactiv pentru transportul urinei și răsturnând-o de trei ori pentru a amesteca. Pipeta de transfer furnizată împreună cu Xpert Bladder Cancer Detection este utilizată pentru a transfera 4 ml de urină tratată în camera pentru probă a cartușului.

Toți reactivii necesari pentru pregătirea probei și analiza RT-PCR sunt preîncărcăți în cartuș. Celulele din proba de urină sunt captate pe un filtru și lizate prin sonicare. Acidul nucleic eliberat este eluat, combinat cu reactivii RT-PCR uscați, iar soluția este transferată în eprubeta de reacție pentru RT-PCR și detectare. Timpul până la obținerea rezultatului este de aproximativ 90 de minute.

Xpert Bladder Cancer Detection furnizează rezultate ale testelor **POZITIVE (POSITIVE)** sau **NEGATIVE (NEGATIVE)** pe baza rezultatelor unui algoritm de analiză liniară discriminantă (LDA) care utilizează rezultatele pragului de ciclu (Ct) ale celor cinci ținte ARNm. Nu este necesar să se detecteze toate țintele ARNm pentru un rezultat al testului **POZITIV (POSITIVE)**.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa Xpert Bladder Cancer Detection conține reactivi suficienți pentru a procesa 10 probe de control al calității și/sau probe de urină tratate cu trusa de reactivi pentru transportul urinei Xpert (nr. de catalog GXUTR-CE-30). Trusa Xpert Bladder Cancer Detection conține următoarele:

| | |
|---|---|
| Cartușe Xpert Bladder Cancer Detection cu eprubete de reacție integrate | 10 |
| <ul style="list-style-type: none"> Picătura 1, Picătura 2 și Picătura 3 (liofilizate) Reactiv de eluare | 1 din fiecare per cartuș 1,5 ml per cartuș |
| Pipete de transfer de unică folosință | 1 pungă de zece per trusă |
| CD | 1 per trusă |
| <ul style="list-style-type: none"> Fișier de definiție a analizei Instrucțiuni de utilizare (Prospect) | |

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau <https://www.cepheidinternational.com> în fila **ASISTENȚĂ (SUPPORT)**.

Notă Albumina serică bovină (BSA) din picăturile din cadrul acestui produs a fost produsă și fabricată exclusiv din plasma bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

7 Depozitare și manipulare

- Depozitați cartușele și reactivii Xpert Bladder Cancer Detection la 2–28 °C.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testul.
- Utilizați cartușul în decurs de 30 de minute după deschiderea capacului.
- Nu utilizați un cartuș care s-a scurs.

8 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- Trusă de reactivi pentru transportul urinei Xpert (nr. de catalog GXUTR-CE-30) pentru tratarea probelor de urină principale. Trusa constă dintr-o eprubetă de reactiv pentru transportul urinei Xpert și o pipetă de transfer.
- Instrument GeneXpert Dx sau sisteme GeneXpert Infinity (numărul de catalog variază în funcție de configurație): Instrumentul GeneXpert, computer, scanner de coduri de bare, manual de utilizare.
 - Pentru sistemul GeneXpert Dx: Software-ul GeneXpert Dx versiunea 4.7b sau ulterioară
 - Pentru sistemele GeneXpert Infinity-80 și Infinity-48s: Versiunea software Xpertise 6.4b sau ulterioară
- Imprimantă: Dacă este necesară o imprimantă, contactați Asistența tehnică Cepheid pentru a lua măsuri pentru achiziționarea unei imprimante recomandate.

9 Atenționări și măsuri de precauție

- Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.
- Toate probele biologice trebuie tratate ca și cum ar putea transmite agenți infecțioși. Toate probele umane trebuie tratate cu măsuri de precauție standard. Liniile directoare privind manipularea probelor sunt disponibile de la Organizația Mondială a Sănătății sau Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.
- Urmați procedurile de siguranță ale instituției dumneavoastră pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea probelor biologice.
- Caracteristicile de performanță ale acestui test au fost stabilite cu tipurile de specimene enumerate numai în secțiunea Utilizare preconizată. Performanța acestei analize cu alte tipuri de specimene sau probe nu a fost evaluată.
- Probele de urină trebuie tratate cu trusa de reactivi pentru transportul urinei Xpert (nr. catalog GXUTR-CE-30).
- Nu deschideți un cartuș Xpert Bladder Cancer Detection decât atunci când adăugați probă tratată cu reactivul pentru transportul urinei Xpert.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat sau scuturat.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Fiecare cartuș de unică folosință al testului Xpert Bladder Cancer Detection este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele utilizate.
- Pipeta de unică folosință este utilizată pentru a transfera un specimen. Nu reutilizați pipetele de unică folosință utilizate.
- Nu utilizați un cartuș dacă acesta pare ud sau dacă sigiliul capacului pare să fi fost rupt.
- Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu codul de bare.
- Se recomandă urmarea unor bune practici de laborator, inclusiv schimbarea mănușilor între manipularea speciimenelor pacienților pentru a evita contaminarea speciimenelor sau a reactivilor.
- Consultați personalul instituției dumneavoastră responsabil cu eliminarea la deșeuri pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Consultați reglementările de stat, regionale sau locale, deoarece acestea pot diferi de reglementările naționale privind eliminarea. Acest material poate prezenta caracteristici specifice deșeurilor periculoase care necesită măsuri de eliminare specifică. Instituțiile trebuie să consulte cerințele de eliminare a deșeurilor periculoase.

10 Pericole chimice

Conform Regulamentului (CE) nr. 1272/2008 (CLP), acest material nu este considerat periculos.

11 Colectarea, transportarea și depozitarea probelor

- Utilizați doar probe de urină tratate cu trusa de reactivi de transport al urinei Xpert (număr de catalog GXUTR-CE-30). Urmați instrucțiunile producătorului pentru colectarea și manevrarea speci­menelor de urină.
- Speci­menele de urină trebuie transferate în eprubetele cu reactivi de transport al urinei Xpert în decurs de o oră de la recoltarea principală. Înainte de transferarea urinei în eprubetele cu reactivi de transport al urinei Xpert, asigurați-vă că recipientul de colectare a urinei a fost răsturnat de trei ori pentru a se amesteca.
- Probele de urină păstrate în eprubetele cu reactivi de transport al urinei Xpert trebuie transportate la laborator la 2–28 °C.
- Probele de urină din eprubetele cu reactivi de transport al urinei Xpert sunt stabile până la șapte zile la 2–28 °C înainte de a fi testate cu Xpert Bladder Cancer Detection.

12 Procedură

12.1 Pregătirea cartușului

Important Începeți testul în decurs de 30 de minute de la adăugarea probei la cartuș.

1. Scoateți cartușul din ambalaj.
2. Răsturnați eprubeta de reactiv pentru transportul urinei Xpert de trei ori pentru amestecare.
3. Deschideți capacul cartușului.
4. Deschideți capacul eprubetei de transport.
5. Umpleți cu probă până la marcajul de 4 ml.
 - a) Strângeți balonul pipetei de transfer.
 - b) Introduceți pipeta în eprubeta de transport.
 - c) Eliberați balonul pentru a umple pipeta de transfer până la marcajul de 4 ml.
 - d) Păstrați proba rămasă la 2-28 °C în cazul în care este necesară o nouă testare.

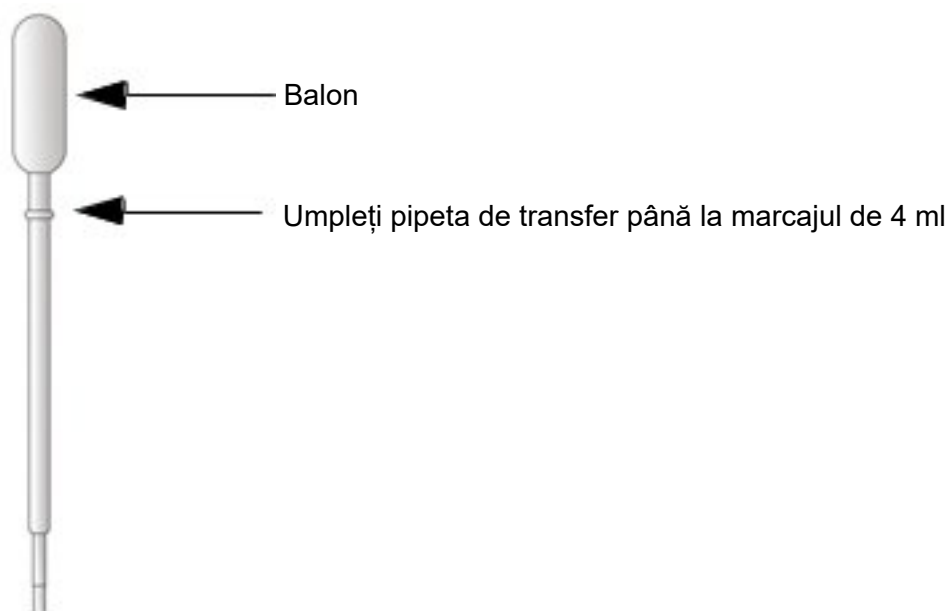


Figura 1. Pipetă de transfer Xpert Bladder Cancer Detection

6. Goliți conținutul pipetei în camera pentru probă a cartușului.



Figura 2. Cartușul Xpert Bladder Cancer Detection (vedere de sus)

7. Închideți capacul cartușului.

12.2 Începerea testului

Important

Înainte de începerea testului, asigurați-vă că Fișierul de detectare a analizei (ADF) Xpert Bladder Cancer Detection este importat în software.

Această secțiune listează pașii implicați pentru a utiliza sistemul instrumentului GeneXpert. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*, în funcție de modelul care este utilizat.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți sistemul instrumentului GeneXpert:

- Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Dx, porniți mai întâi instrumentul și apoi porniți computerul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului GeneXpert Dx de pe desktopul Windows®.

sau

- Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Infinity, porniți instrumentul. Software-ul Xpertise se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului Xpertise de pe desktopul Windows.

2. Conectați-vă la software-ul sistemului instrumentului GeneXpert utilizând numele de utilizator și parola dumneavoastră.

În fereastra sistemului GeneXpert, faceți clic pe **Creare test (Create Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Comenzi (Orders)** și **Comandă test (Order Test)** (Infinity). Se deschide fereastra **Creare test (Create Test)**.

3. Scanați sau tastați ID-ul probei. Dacă tastați ID-ul probei, asigurați-vă că ID-ul probei este tastat corect. ID-ul probei este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra Vizualizare rezultate (View Results) și în toate rapoartele. Apare caseta de dialog Scanare cartuș (Scan Cartridge).**4. Scanați codul de bare de pe cartușul Xpert Bladder Cancer Detection. Apare fereastra Creare test (Create Test). Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Selectare analiză (Select Assay), ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN).****5. Faceți clic pe **Începere test (Start Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Trimitere (Submit)** (Infinity). Introduceți parola dumneavoastră, dacă vi se solicită.****6. Pentru sistemul GeneXpert Infinity, așezați cartușul pe banda transportoare. Cartușul va fi încărcat automat, testul va fi executat și cartușul utilizat va fi introdus în recipientul pentru deșeuri.**

sau

Pentru instrumentul GeneXpert Dx:

- a) Deschideți ușa modulului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
- b) Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
- c) Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modulului. Îndepărtați cartușul.
- d) Eliminați la deșeuri cartușele utilizate în recipientele corespunzătoare pentru deșeuri de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră. Consultați Secțiunea 9. Atenționări și măsuri de precauție.

13 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind modul de vizualizare și de tipărire a rezultatelor, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*, în funcție de instrumentul care este utilizat.

1. Faceți clic pe pictograma **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza rezultatele.
2. La finalizarea testului, faceți clic pe butonul **Raport (Report)** al ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) pentru a vizualiza și/sau pentru a genera un fișier de raport PDF.

14 Controlul calității

Controale ale calității încorporate

Fiecare test include un control intern (CIC), un control de verificare a probei (PCC) și un control ABL1.

- **Control intern Cepheid (CIC):** CIC este un control Armored RNA® sub forma unei picături uscate care este inclusă în fiecare cartuș pentru a detecta inhibarea asociată specimenului a RT-PCR. CIC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.
- **Controlul verificării sondei (PCC):** Înainte de începerea PCR, sistemul de instrumente GeneXpert măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea picăturii, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. PCC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.
- **Control ABL1:** Acest control al adecvării probei (SAC) asigură că proba conține celule umane și ARN uman. Pentru un rezultat de test valid este necesar un semnal ABL1. Un ABL1 negativ indică faptul că proba nu conține suficiente celule umane sau că proba s-a degradat.
- **Controale externe (nu sunt furnizate):** Controalele externe trebuie utilizate în conformitate cu cerințele organizațiilor de acreditare locale, de stat și federale, după caz.

15 Interpretarea rezultatelor

Rezultatele sunt interpretate de sistemul instrumentului GeneXpert din semnale fluorescențe măsurate și algoritmi de calcul încorporați și vor fi afișate în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** din filele Rezultatul testului (Test Result), Totaluri LDA (LDA totals) și Rezultatul analitului (Analyte Result). Rezultatul testului (Test Result), Totaluri LDA (LDA totals) și Rezultatul analitului (Analyte Result) sunt afișate și în Raportul testului (Test Report).

Tabelul 1. Rezultatele reprezentative Xpert Bladder Cancer Detection și interpretare

| Rezultat | Interpretare |
|---|--|
| POZITIV Consultați Figura 3 și Figura 4. | <ul style="list-style-type: none"> • Totalul LDA (rezultatul unui algoritm care folosește valorile Ct ale ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH și IGF2) este egal cu sau peste valoarea limită. • Totalul LDA trebuie să se încadreze în intervalul valid cuprins între -20 și 20. • ABL1: Valoarea Ct a ABL1 este în intervalul valid. • CIC: Nu este cazul. Rezultatele CIC sunt ignorate deoarece țintele testului în probe pozitive pot interfera cu acest control. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit |
| NEGATIV (NEGATIVE) Consultați Figura 5 și Figura 6. | <ul style="list-style-type: none"> • Totalul LDA este sub valoarea limită. • ABL1: Valoarea Ct a ABL1 este în intervalul valid. • CIC: Valoarea Ct a CIC este în intervalul valid. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit |
| NEVALID (INVALID) Consultați Figura 7 și Figura 8. | Prezența sau absența ARNm-urilor țintă nu poate fi determinată. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 și CIC: Valoarea Ct a ABL1 și/sau valoarea Ct a CIC nu îndeplinesc criteriile de acceptare sau una sau mai multe curbe de creștere nu îndeplinesc criteriile de acceptare. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit • Conținutul celular din probă este prea mic, PCR a fost inhibată sau proba nu a fost colectată corespunzător. |
| EROARE (ERROR) | Prezența sau absența ARNm-urilor țintă nu poate fi determinată. <ul style="list-style-type: none"> • PCC NEREUȘITĂ (FAIL); toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat. • Motivele posibile ale erorii includ: o eprubetă de reacție a fost umplută incorect, s-a detectat o problemă de integritate a sondei cu reactiv, s-a depășit limita maximă de presiune sau s-a detectat o eroare de poziționare a valvei. |

| Rezultat | Interpretare |
|----------------------------------|---|
| FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) | <p>Prezența sau absența ARNm-urilor țintă nu poate fi determinată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare. • PCC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)) |

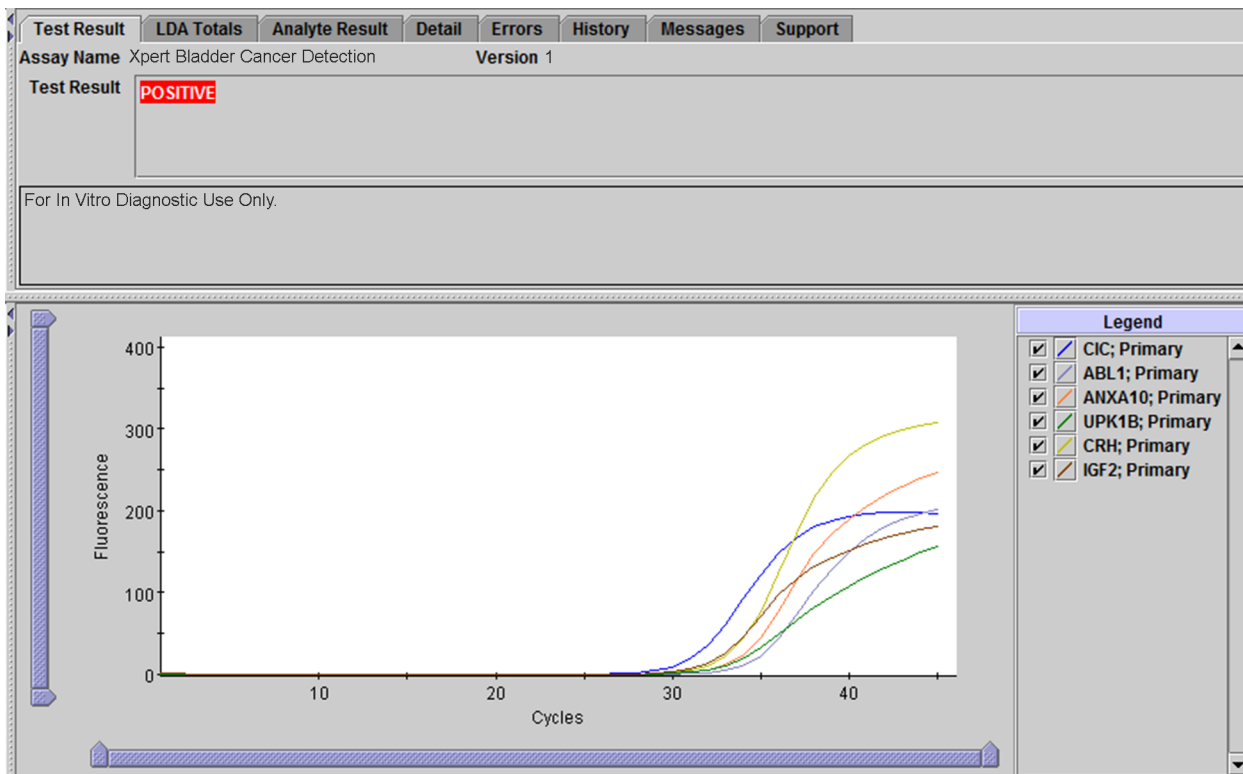


Figura 3. REZULTAT POZITIV

| Category Name | Min Valid | Cutoff | Max Valid | LDA Total |
|---------------|-----------|--------|-----------|-----------|
| LDA | -20.0000 | 0.4550 | 20.0000 | 1.1976 |

Figura 4. Total LDA - REZULTAT POZITIV

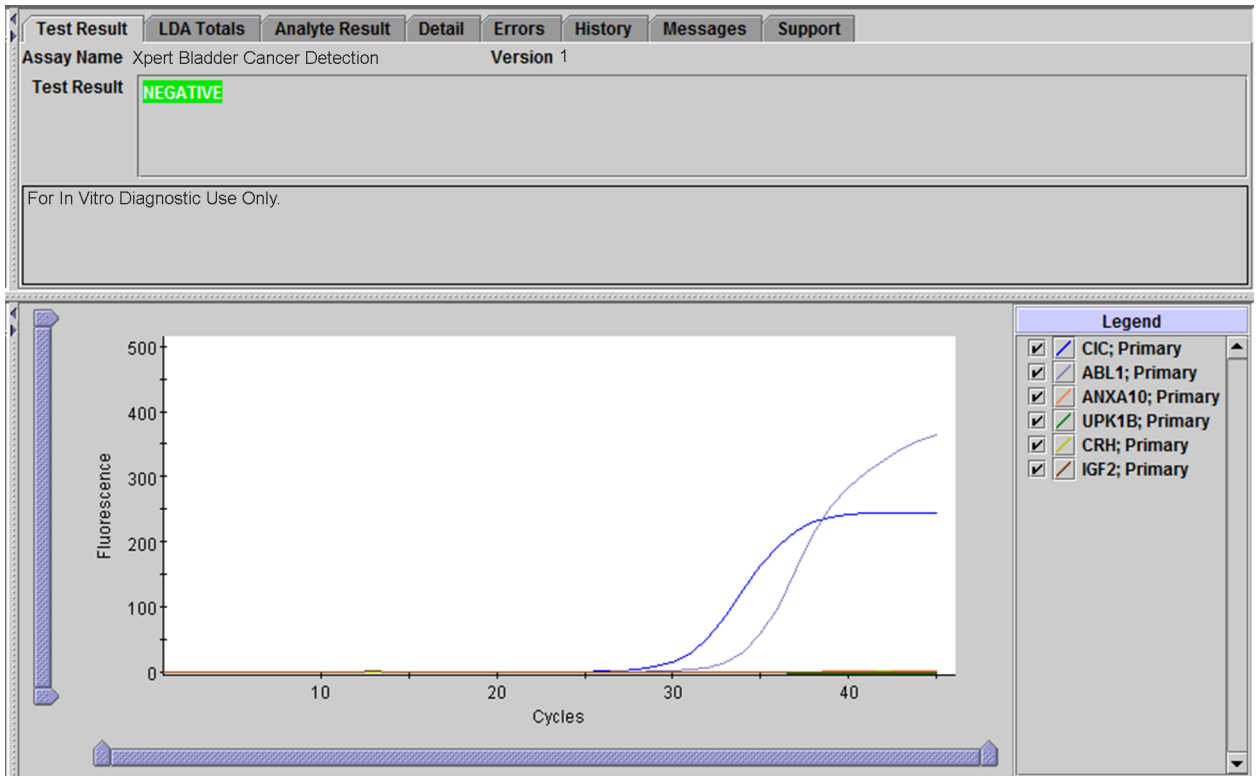


Figura 5. REZULTAT NEGATIV

| Category Name | Min Valid | Cutoff | Max Valid | LDA Total |
|---------------|-----------|--------|-----------|-----------|
| LDA | -20.0000 | 0.4550 | 20.0000 | 0.0360 |

Figura 6. Total LDA - REZULTAT NEGATIV

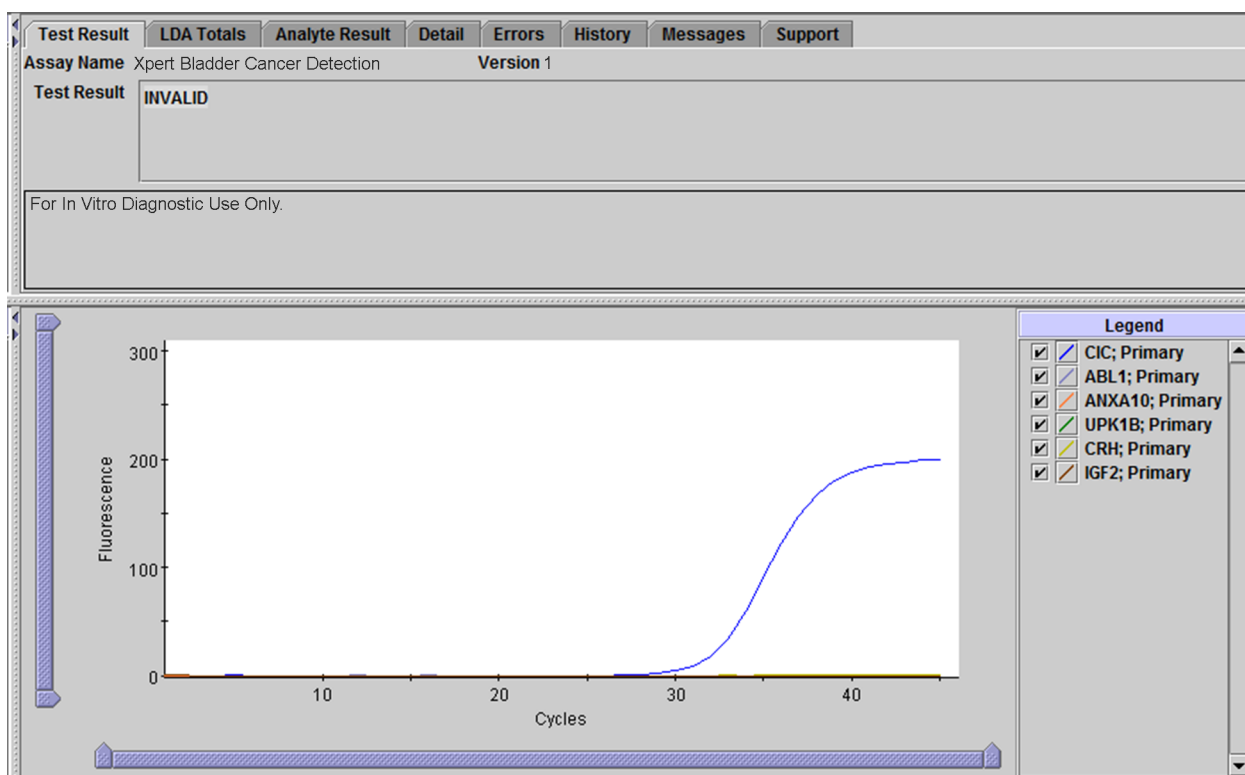


Figura 7. NEVALID (INVALID)

| Category Name | Min Valid | Cutoff | Max Valid | LDA Total |
|---------------|-----------|--------|-----------|-----------|
| LDA | -20.0000 | 0.4550 | 20.0000 | |

Figura 8. Total LDA - NEVALID

16 Retestări

16.1 Procedura de retestare

Pentru o retestare în cazul unui rezultat **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)**, **NEVALID (INVALID)** sau **EROARE (ERROR)**, utilizați un cartuș nou (nu reutilizați cartușul).

1. Scoateți un cartuș nou din trusă.
2. Consultați Secțiunea 12.1. Pregătirea cartușului și Secțiunea 12.2. Începerea testului.

17 Limitări

- Modificările aduse acestor proceduri pot altera performanța testului. Rezultatele testului Xpert Bladder Cancer Detection trebuie interpretate împreună cu alte date de laborator și clinice disponibile clinicianului.
- Performanța Xpert Bladder Cancer Detection a fost validată folosind procedurile prevăzute în acest prospect folosind doar specimene de urină colectate de la subiecți cu vârsta cuprinsă între 19 și 95 de ani.
- Xpert Bladder Cancer Detection detectează ABL1, CRH, IGF2, UPK1B și ANXA10 mRNA în specimene de urină vidate. Bolile și medicamentele care determină un nivel crescut al acestor ARNm-uri în urină pot duce la un rezultat pozitiv al testului.
- Rezultatele eronate ale testului pot apărea în urma recoltării, manipulării sau stocării sau amestecării incorecte a probei. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor din acest prospect pentru a evita rezultatele eronate.
- Interferența în cadrul testului poate fi observată în prezența albuminei, bilirubinei, hemoglobinei, sângelui integral, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilului Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoină și fenazopiridină HCl. Nivelurile maxime tolerate ale acestor substanțe, astfel cum sunt indicate în Tabelul 7 sunt de 1,92 g/dl pentru albumină, 11,25 mg/dl pentru bilirubină, 0,153 g/dl pentru hemoglobină, 1% pentru sânge integral, 6e6 cf/ml pentru *Candida albicans*, 6e5 cfu/ml pentru *Escherichia coli*, 6e7 cf/ml pentru *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 cfu/ml pentru BCG, 60 mg/dl pentru nitrofurantoină și 25,32 mg/dl pentru fenazopiridină HCl.
- Mutațiile sau polimorfismele în regiunile de legare ale amorsei sau sondei pot duce la rezultate eronate dar credibile.

18 Valori preconizate

18.1 Valori în rândul voluntarilor sănătoși și a subiecților trimiși de la urologie

Xpert Bladder Cancer Detection a fost efectuat cu probe de urină de la voluntari sănătoși și subiecți trimiși de la urologie, fără simptome sau antecedente de cancer de vezică urinară, ca parte a studiului de specificitate a testului (consultați și Specificitatea din Performanța clinică de mai jos). Distribuția totalului LDS este prezentată în Figura 9. Valorile limită ale testului sunt indicate cu o linie albastră punctată.

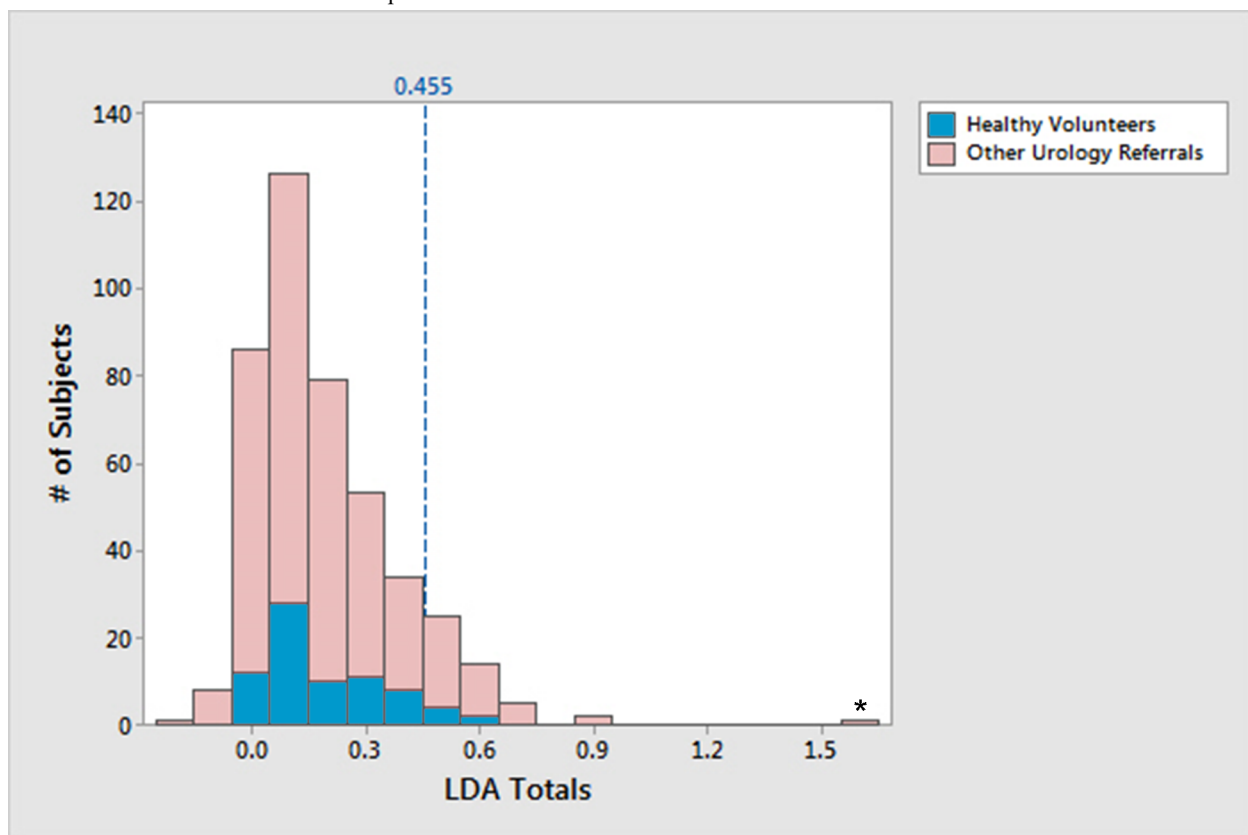


Figura 9. Histograma totalurilor LDA de detectare a cancerului de vezică urinară în rândul voluntarilor sănătoși și a subiecților trimiși de la urologie

*Un subiect diagnosticat cu cancer de vezică urinară este prezentat ca total LDA maxim (contaminat maxim dreapta)

18.2 Valori în rândul pacienților cu simptome de cancer de vezică urinară

Distribuirea rezultatelor totalurilor LDA în rândul probelor recoltate într-un studiu prospectiv de la subiecți care prezintă simptome de cancer de vezică urinară este prezentată în Figura 10. (Consultați și Secțiunea 19.1. Performanță vs. standard de îngrijire). Distribuția este afișată pentru subiecții care au avut (POZ) și nu au avut (NEG) cancer de vezică urinară în funcție de rezultatele de cistoscopie și histologie. Valorile limită ale testului sunt indicate cu o linie albastră punctată.

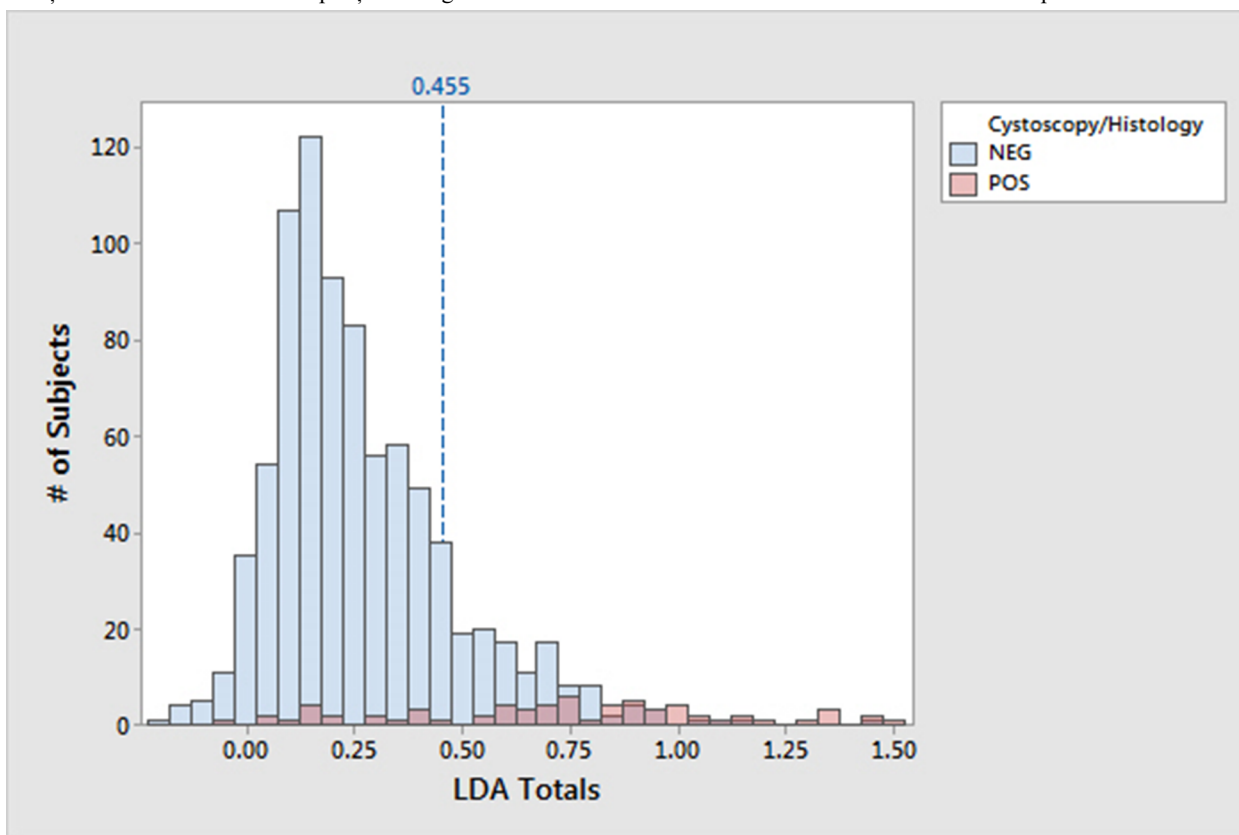


Figura 10. Histograma Totalurilor LDA Xpert Bladder Cancer Detection la subiecții cu simptome de cancer de vezică urinară

19 Caracteristici de performanță

19.1 Performanță vs. standard de îngrijire

Caracteristicile de performanță ale Xpert Bladder Cancer Detection au fost evaluate în centre din SUA, Canada și UE. Subiecții au inclus persoane care prezentau simptome de cancer de vezică urinară. În scopul studiului, pacienții simptomatici au fost definiți drept cei care prezentau microhematurie macroscopică (brută) sau asimptomatică în decurs de 12 săptămâni de la înregistrarea în studiu. Pentru subiecții eligibili, au fost colectate specimene de urină vdate pentru testare cu Xpert Bladder Cancer Detection. Rezultatele testului Xpert Bladder Cancer Detection au fost comparate cu cistoscopia, cu confirmare histologică a cistoscopiilor pozitive și suspecte. Pacienții cu cistoscopii pozitive sau suspecte, dar cu rezultate histologice negative, au fost considerați negativi pentru cancer de vezică urinară. Subiecții cu rezultate cistoscopice pozitive și/sau suspecte pentru care histologia a fost absentă au fost excluși din analize. În total, 1124 de subiecți au fost inițial înscriși în acest studiu, dintre care 895 au fost eligibili pentru includere și au avut rezultate valide ale testului Xpert Bladder Cancer Detection.

Datele demografice pentru cei 895 de subiecți sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Rezumat al datelor demografice - Studiu privind detectarea cancerului de vezică urinară

| Categorie | | N(%) | |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|
| Sex | Masculin | 511 | (57,1%) |
| | Feminin | 384 | (42,9%) |
| Rasă | Caucaziană | 756 | (84,5%) |
| | Hispanică | 37 | (4,1%) |
| | Neagră sau afro-americană | 81 | (9,0%) |
| | Asiatică | 9 | (1,0%) |
| | Altele | 6 | (0,7%) |
| | Necunoscut | 6 | (0,7%) |
| Istoricul fumatului | Fumător actual | 145 | (16,2%) |
| | Fost fumător | 316 | (35,3%) |
| | Nu a fumat niciodată | 434 | (48,5%) |
| Istoricul hematuriei | Hematurie brută | 487 | (54,4%) |
| | Microhematurie asimptomatică | 408 | (45,6%) |
| Vârstă (ani) | | | Medie ± SD (interval) |
| | Generale | 895 | 62,3 ± 13,6 (19-95) |
| | Masculin | 511 (57,1%) | 64,8 ± 13,0 (20-95) |
| | Feminin | 384 (42,9%) | 59,0 ± 13,8 (19-88) |

În general, testul Xpert Bladder Cancer Detection a demonstrat o sensibilitate de 75,8% și o specificitate de 84,6% față de cistoscopie/histologie (Tabelul 3). Sensibilitatea în rândul tumorilor de grad înalt a fost de 88,4% [(38/43) ÎI 95%: 75,5-94,9]. Sensibilitatea în rândul tumorilor de grad scăzut a fost de 52,2% [(12/23) ÎI 95%: 33,0-70,8].

Tabelul 3. Xpert Bladder Cancer Detection vs. cistoscopie/histologie

| | Cistoscopie/histologie | | | |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------|-------|
| | | Pozitiv | Neg. | Total |
| Xpert Bladder | Pozitiv | 50 | 128 | 178 |
| | Neg. | 16 | 701 | 717 |
| | Total | 66 | 829 | 895 |
| | Sensibilitate | 75,8% (ÎI 95%: 64,2 - 84,5) | | |
| Specificitate | 84,6% (ÎI 95%: 81,9-86,9) | | | |
| VPP | 28,1% (ÎI 95%: 22,0-35,1) | | | |
| VPN | 97,8% (ÎI 95%: 96,4 - 98,6) | | | |
| Precizie | 83,9% (ÎI 95%: 81,4 - 86,2) | | | |
| Prevalență | 7,4% (ÎI 95%: 5,8-9,3) | | | |

Testele Xpert Bladder Cancer Detection pentru 95,4% (868/910) din speciunile studiate au reușit la prima încercare, cu o rată globală nedeterminată de 4,6%. Cazurile nedeterminate au inclus 19 rezultate **NEVALID (INVALID)**, 19 rezultate **EROARE (ERROR)** și patru **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)**. 37 dintre cele 42 cazuri nedeterminate au fost retestate, din care 27 au generat rezultate valide la repetarea testării. Rata de succes globală a testului a fost de 98,4% (895/910).

19.2 Specificitate

În plus față de specificitatea clinică de 84,6% stabilită în studiul de detectare a cancerului de vezică urinară, a fost efectuat un studiu prospectiv multicentric pentru a stabili specificitatea Xpert Bladder Cancer Detection la voluntari sănătoși și pacienți urologici fără antecedente sau dovezi clinice de cancer de vezică urinară. În total, 537 de subiecți au fost inițial înscrși în acest studiu, dintre care 508 au fost eligibili pentru includere și au avut rezultate valide ale testului Xpert Bladder Cancer Detection. Populația de pacienți este rezumată în Tabelul 4.

Tabelul 4. Rezumatul datelor demografice - Studiu privind specificitatea Xpert Bladder Cancer Detection

| Categorie | | N(%) | |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|
| Sex | Masculin | 341 (67,1%) | |
| | Feminin | 167 (32,9%) | |
| Istoricul fumatului | Fumător actual | 52 (10,2%) | |
| | Fost fumător | 196 (38,6%) | |
| | Nu a fumat niciodată | 260 (51,2%) | |
| Antecedente de cancer | Antecedente de cancer GU ^a | 73 (14,4%) | |
| | Antecedente de cancer non-GU | 32 (6,3%) | |
| | Fără antecedente de cancer | 403 (79,3%) | |
| Vârstă (ani) | | | Medie ± SD (interval) |
| | Generale | 508 | 62,1 ± 15,1 (19-91) |
| | Masculin | 341 (67,1%) | 64,5 ± 14,9 (20-91) |
| | Feminin | 167 (32,9%) | 57,2 ± 14,3 (19-89) |

^a GU=genitourinar

Specificitatea generală a Xpert Bladder Cancer Detection la voluntari sănătoși și subiecți care au prezentat o evaluare urologică fără antecedente sau dovezi clinice ale cancerului de vezică urinară a fost de 89,8% (456/508). Speciunile de la 91,9% (68/74) dintre voluntarii sănătoși au avut rezultat negativ la testul Xpert Bladder Cancer Detection. Un rezumat al specificității generale și al specificității pe grup este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5. Xpert Bladder Cancer Detection vs. stare clinică

| Grupă | N | TP | FP | TN | FN | Specificitate (%) (ÎI 95%) |
|--------------------|-----|----|----|-----|----|----------------------------|
| Voluntari sănătoși | 74 | NA | 6 | 68 | NA | 91,9% (83,4-96,2) |
| Altele | 434 | NA | 46 | 388 | NA | 89,4% (86,2-92,0) |
| Combinat | 508 | NA | 52 | 456 | NA | 89,8% (86,8-92,1) |

TP = pozitiv adevărat, FP = fals pozitiv, TN = negativ adevărat, FN = fals negativ. Altele = subiecți trimiși pentru un consult urologic fără antecedente de cancer urinar sau dovezi clinice de cancer de vezică urinară.

20 Performanță analitică

20.1 Aport minim pentru test

Concentrațiile celulare și de ARNm ABL1, care sunt puternic corelate, variază foarte mult între specișenele de urină. ABL1 RT-PCR oferă rezultate robuste până la ciclul 36.0. ABL1 servește drept control al adecvării probei (SAC), iar valoarea Ct maximă admisibilă pentru un rezultat valid al testului este stabilită la 36.0, definind aportul minim pentru test. Folosind această valoare limită pentru adecvarea probei cu 895 de specișene de urină vidate, rata nedeterminată a fost de 4,6%, sensibilitatea a fost de 75,8% și specificitatea a fost de 84,6% (consultați Secțiunea 19).

Performanța testului a fost testată în apropierea valorii limită pentru adecvarea probei, iar concentrația minimă de celule necesară pentru a îndeplini cerința de adecvare a probei a fost estimată cu două linii de celule (SW780, ATCC® CRL-2169 și BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). În primul rând, probele martor (n = 30) au fost preparate prin adăugarea de specișene individuale de urină la volume egale de reactiv de transport al urinei Xpert și prin filtrare pentru îndepărtarea celulelor endogene. Au fost testate două replicare cu fiecare dintre cele două loturi de reactivi pentru fiecare probă de urină. Toate rezultatele testului au fost **NEVALIDE (INVALID)** deoarece ABL1 nu a fost detectat sau valoarea Ct a fost mai mare de 36.0. Volumele rămase ale probelor martor au fost apoi combinate și utilizate ca diluant pentru diluțiile liniei de celule.

Concentrația de celule minimă necesară pentru a obține 19 din 20 de replicare cu o valoare Ct a ABL1 egală cu sau mai mică de 36.0 a fost estimată utilizând regresia logistică și testând replicare de 20 la minimum cinci concentrații pe parcursul a trei zile de testare. Studiul a fost efectuat cu două loturi diferite de Xpert Bladder Cancer Detection și rezultatele sunt rezumate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Aportul minim pentru test în Xpert Bladder Cancer Detection

| Linie de celule | Estimări ale aportului minim pentru test (în celule/ml probă fără conservant) (Logit) (intervale de încredere 95% superior și inferior) | |
|-----------------|---|------------------|
| | Lotul 1 | Lotul 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 Specificitate analitică

Amorsele și sondele din Xpert Bladder Cancer Detection au fost concepute pentru a amplifica ARNm și pentru a evita amplificarea ADN-ului genomic uman. Pentru a determina dacă Xpert Bladder Cancer Detection amplifică și detectează ADN-ul genomic uman, ADN-ul genomic uman (Promega G304A) a fost introdus direct în testul RT-PCR la 40 ng/ml, 400 ng/ml și 4 μg/ml. Au fost testate opt replicare per concentrație de ADN genomic uman și opt controale fără ADN adăugat. Rezultatele Ct pentru toate țintele (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH și IGF2) au fost zero (ținte nedetectate) în toate replicarele. Aceste rezultate demonstrează că nu a fost detectată nicio reactivitate încrucișată cu ADN genomic uman cu Xpert Bladder Cancer Detection. De asemenea, ADN-ul genomic uman nu a interferat cu reacția CIC la concentrațiile testate.

20.3 Studiu privind substanțele interferente

Într-un studiu non-clinic, 26 de substanțe posibil interferente, inclusiv trei microorganisme care pot fi prezente în probele de urină vidată au fost evaluate cu Xpert Bladder Cancer Detection.

Pentru a determina dacă prezența substanțelor posibil interferente a determinat interferența analizei, au fost testate opt probe de replicat negative și opt probe de replicat pozitive pentru fiecare substanță. Soluțiile de substanțe posibil interferente au fost pregătite și testate la concentrații de sau peste cele specificate în Tabelul 7, care prezintă concentrația maximă tolerată pentru fiecare substanță. Toate probele individuale au fost conservate adăugându-le la un volum egal de reactiv de transport al urinei Xpert și apoi combinate pentru a crea grupuri negative și pozitive. Apoi, substanțele și organismele au fost diluate în grupuri negative și pozitive pentru testare.

Efectul fiecărei substanțe posibil interferente asupra replicatelor pozitive și negative a fost evaluat comparând totalul LDA generat în prezența substanței cu totalul LDS din controalele care nu conțin substanța.

Din cele 26 de substanțe posibil interferente, substanțele sau organismele care au generat rezultate **NEVALIDE (INVALID)** ale testului au fost *Pseudomonas aeruginosa* la o concentrație de $6e8$ cfu/ml și *Candida albicans* la o concentrație de $6e7$ cfu/ml de urină. Trei substanțe au generat rezultate de **EROARE (ERROR)** ale testului: Nitrofurantoină (la 75mg/dl), fenazopiridină HCl (la 33,75 mg/dl) și hemoglobină (la 0,77 g/dl), deși hemoglobina nu a prezentat erori la concentrații mai mari (până la 2 g/dl). Șase substanțe au determinat efecte inhibitoare semnificative statistic asupra rezultatului total LDA, care au fost la mai mult de două abateri standard față de media controlului: Albumină (la 2.4 g/dl), hemoglobină (la 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (la $6e6$ cfu/ml), bilirubină (la 15 mg/dl), bacilul Calmette-Guerin (BCG) (la $5,5e6$ cfu/ml) și sânge integral (la 1,5%). Pentru aceste substanțe s-au realizat titrări și s-au determinat concentrațiile maxime tolerate, care sunt enumerate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Substanțele testate și concentrațiile maxime tolerate

| Analit | Concentrații de testare ^a | |
|---|--------------------------------------|-----------------|
| | (Unități SI) | (Unități conv.) |
| Posibili constituenți de urină | | |
| Albumină | 30 g/l | 1,92 g/dl |
| Acid ascorbic (vitamina C) | 342 μmol/l | 6 mg/dl |
| Bilirubină (neconjugată) | 192,4 μmol/l | 11,25 mg/dl |
| Cafeină | 308 μmol/l | 598 μg/l |
| Etanol | 21,7 mmol/l | 100 mg/dl |
| Glucoză | 6,7 mmol/l | 120 mg/dl |
| Hemoglobină | 12 g/l | 0,153 g/dl |
| Leucocite | Nu este cazul | 1e5/ml |
| Acid uric | 0,5 mmol/l | 9 mg/dl |
| Clorură de sodiu | 128,3 mmol/l | 750 mg/dl |
| Nicotină | 6,2 μmol/l | 100,6 μg/dl |
| Sânge integral | Nu este cazul | 1% v/v |
| Posibili contaminanți microbieni | | |
| <i>Candida albicans</i> | Nu este cazul | $6e6$ cfu/ml |
| <i>Escherichia coli</i> | Nu este cazul | $6e5$ cfu/ml |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Nu este cazul | $6e7$ cfu/ml |
| Agenți terapeutici | | |
| Acetaminofen | 199 μmol/l | 30 μg/ml |
| Bacilul Calmette-Guerin (BCG) | Nu este cazul | $1e6$ cfu/ml |
| Doxiciclină | 67,5 μmol/l | 3 mg/dl |
| Mitomycină C | 448,7 μmol/l | 15 mg/dl |
| Acid acetilsalicilic | 3,62 mmol/l | 65,2 mg/dl |
| Tiotepa | 1,7 mmol/l | 32,6 mg/dl |
| Ampicilină | 152 μmol/l | 1,72 mg/dl |
| Clorhidrat de doxorubicină | 1,1 mmol/l | 64,3 mg/dl |
| Nitrofurantoină | 2,5 mmol/l | 60 mg/dl |
| Fenazopiridină HCl | 1,0 mmol/l | 25,32 mg/dl |

| Analit | Concentrații de testare ^a | |
|-------------|--------------------------------------|-----------------|
| | (Unități SI) | (Unități conv.) |
| Trimetoprim | 2,1 mmol/l | 60 mg/dl |

^a Concentrații pentru urină neconservată (curată)

20.4 Transferarea contaminării

Un studiu a fost efectuat pentru a demonstra că cartușele GeneXpert de unică folosință autonome reduc la minimum contaminarea prin transfer de la probele puternic pozitive la probele negative următoare, rulate în același modul GeneXpert. Studiul a constat dintr-o probă negativă, procesată în același modul GeneXpert, imediat după o probă puternic pozitivă pentru cancerul de vezică urinară. Proba puternic pozitivă a constat din liniile celulare SW780 (ATCC® CRL-2169) la 1,5e5 celule/ml și BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) la 2,5e4 celule/ml, în 50% reactiv pentru transportul urinei Xpert și 50% fond de urină sintetic. Schema de testare a fost repetată de 43 de ori folosind un modul GeneXpert individual, pentru un număr total de 21 de probe puternic pozitive și 22 negative. Toate cele 21 de probe pozitive au fost raportate corect ca fiind **POZITIVE (POSITIVE)**. Douăzeci și unu dintre probele negative au fost raportate corect ca fiind **NEGATIVE (NEGATIVE)**, iar o probă negativă a fost raportată ca **NEVALIDĂ (INVALID)** deoarece valoarea Ct a CIC a fost în afara intervalului valid.

20.5 Reproducibilitatea testului

Reproducibilitatea Xpert Bladder Cancer Detection a fost evaluată utilizând un grup format din cinci probe preparate într-o matrice de fond de 50% reactiv de transport pentru urină Xpert și 50% urină și acoperind intervalul raportabil LDA. Doi operatori din fiecare cele trei centre de studiu au testat un grup de cinci probe pe parcursul a nouă zile de testare (cinci probe x nouă zile x doi operatori x două replicare x trei centre). S-au folosit trei loturi de cartușe Xpert Bladder Cancer Detection la fiecare din cele trei centre de testare. Testul Xpert Bladder Cancer Detection a fost efectuat conform procedurii pentru Xpert Bladder Cancer Detection.

Reproducibilitatea Xpert Bladder Cancer Detection a fost evaluată în funcție de totalurile LDA pentru fiecare probă, în raport cu valorile preconizate. Media, abaterea standard (SD) și coeficientul de variație (CV) între centre, între loturi, între zile, între operatori și în cadrul aceleiași analize pentru fiecare membru al grupului sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Rezumatul datelor de reproducibilitate

| Total LDA preconizat | Efectiv (ÎI 95%) | N | Centru/Inst | | Lot | | Zi | | Operator/ execuție | | În execuție | | Total | |
|----------------------|-----------------------|-----|-------------|------------------|------|------------------|------|------------------|--------------------|------------------|-------------|------------------|-------|------|
| | | | SD | (%) ^a | SD | (%) ^a | SD | (%) ^a | SD | (%) ^a | SD | (%) ^a | SD | 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. (%) este contribuția varianței componente la CV total.

21 Referințe

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 Locațiile sediului central al Cepheid

Sediul central

Telefon: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192

Sediul din Europa

Telefon: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301

23 Asistență tehnică

Înainte de a contacta Asistența tehnică Cepheid, colectați următoarele informații:

- Denumire produs
- Număr lot
- Număr de serie al instrumentului
- Mesaj de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Raportați incidentele grave asociate testului către Cepheid și autoritatea competentă a statului membru în care s-a produs incidentul grav.

Date de contact

Statele Unite

Telefon: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com









Franța








Telefon: + 33 563 825 319

E-mail: support@cepheideurope.com

Informațiile de contact pentru toate birourile de Asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru web: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Tabel de simboluri

| Simbol | Semnificație |
|---|---|
|  | Număr de catalog |
|  | Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i> |
|  | Marcaj CE – Conformitate europeană |
|  | A nu se reutiliza |
|  | Atenționare |
|  | Data expirării |
|  | Cod lot |
|  | Consultați instrucțiunile de utilizare |

| Simbol | Semnificație |
|---|---|
|  | Avertisment |
|  | Producător |
|  | Țara de fabricație |
|  | Conține suficient pentru n teste |
| CONTROL | Control |
|  | Limită de temperatură |
| EC REP | Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană |
|  | Riscuri biologice |
| CH REP | Reprezentant autorizat în Elveția |
|  | Importator |



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 Istoricul revizuirilor

| Secțiunea | Descrierea modificării |
|------------------------|--|
| Tabel de simboluri | S-au adăugat simbolurile CH REP și importator, precum și definițiile în tabelul cu simboluri. S-au adăugat informațiile pentru CH REP și importator cu adresa din Elveția. |
| Istoricul revizuirilor | S-a actualizat tabelul Istoricul revizuirilor. |