

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

**REF** GXBCRABLP190-CE-10

Naudojimo instrukcijos



## **Prekės ženklas, patentai ir autorių teisių pareiškimai**

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.

© 2022–2026 Cepheid.

Cepheid®, „Cepheid“ logotipas, GeneXpert® ir Xpert® yra „Cepheid“ prekių ženklai, registruoti JAV ir kitose šalyse.

Visi kiti prekių ženklai nuosavybės teise priklauso atitinkamiems turtinių teisių turėtojams.

ŠIO PRODUKTO PIRKIMAS PIRKĖJUI SUTEIKIA NEPERDUODAMĄ TEISĘ JĮ NAUDOTI PAGAL ŠIAS NAUDOJIMO INSTRUKCIJAS. JOKIOS KITOS TEISĖS NĖRA PERTEIKIAMOS AIŠKIAI, NUMANOMAI ARBA ESTOPPEL. BE TO, PERKANT ŠĮ PRODUKTĄ NESUTEIKIAMOS JOKIOS PERPARDAVIMO TEISĖS.

© „Cepheid“, 2022–2026 m.

Pakeitimų aprašymą žr. Skirsnis 26, „Pakeitimų istorija“.

# Xpert® BCR-ABL Ultra p190

---

*In vitro* diagnostikai.

## 1 Patentuotas pavadinimas

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

## 2 Bendras arba įprastas pavadinimas

Xpert BCR-ABL Ultra p190

## 3 Numatytoji paskirtis

### 3.1 Numatytasis naudojimas

Xpert® BCR-ABL Ultra p190 tyrimas yra *in vitro* diagnostinis testas, skirtas naudoti su „Cepheid“ GeneXpert® Dx System kiekybiškai įvertinti BCR-ABL1 p190 ir ABL1 mRNR transkriptus periferinio kraujo mėginiuose iš pacientų, kuriems diagnozuota Filadelfijos liga (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)], lėtinė mieloidinė leukemija (LML) ir ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ir kuriems būdinga e1a2 tipo BCR-ABL1 fuzijos transkripto raiška. Atliekant tyrimą naudojama automatizuota, kiekybinė, tikralaikė atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininė reakcija (AT-qPGR), o tyrimas yra skirtas išmatuoti procentinį BCR-ABL1 p190 mRNR santykį lyginant su ABL1 mRNR, t(9;22) teigiamiems LML arba ŪLL pacientams per visą gydymo stebėjimo laikotarpį.

Tyrimas nestebi kitų fuzijos transkriptų, atsirandančių dėl t(9;22), ir nėra skirtas LML ar ŪLL diagnozuoti.

### 3.2 Numatytas naudotojas / aplinka

Xpert BCR-ABL Ultra p190 tyrimas skirtas kvalifikuotiems naudotojams laboratorijoje.

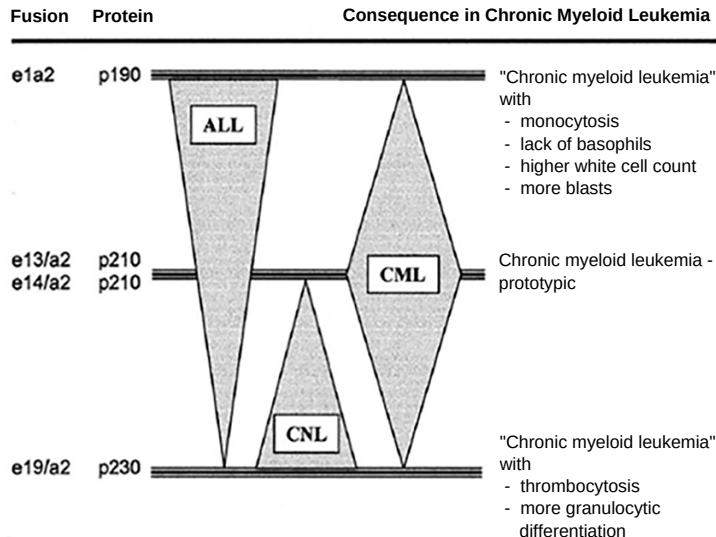
## 4 Santrauka ir paaiškinimas

**Filadelfijos chromosoma (Ph)** yra sutrumpinta chromosoma, atsirandanti dėl ABL geno 3' dalies 9 chromosomoje perkėlimo į 5' BCR geno dalį 22 chromosomoje. ABL geno atskaitos taškas yra gana pastovus, esantis 5' egzono a2 gale, tuo tarpu BCR geno atskaitos taškai yra kintami, bet daugiausia susitelkę į 3 skirtingus regionus (atskaitos taško klasterio regionai arba bcr). Priklausomai nuo atskaitos taško 22 chromosomoje, skirtingų dydžių segmentai yra sujungti su 3' ABL geno sekomis. Yra pagrindiniai (M-bcr), nedideli (m-bcr) ir mikro atskaitos taškai, kurių kiekvienas lemia skirtingo dydžio mRNR fuzijos transkriptus.<sup>1</sup>

Ph chromosoma stebima daugiau nei 95 % pacientų, sergančių lėtine mieloidine leukemija (LML), ir iki 20–30 % suaugusiųjų, sergančių ūmine limfoblastine leukemija (ALL), 5 % vaikų, sergančių ALL, ir 1–2 % pacientų su ūmine mieloidine leukemija (ŪML).<sup>1</sup>

Sergant LML, BCR-ABL p210 yra aptinkamas nei 95 % pacientų, taip pat aptinkama maždaug 30 % ALL pacientų su Ph teigiamu (Ph+). Likusiems pacientams, sergantiems Ph+ ALL ir retais LML atvejais (1–3 %), yra randama BCR-ABL p190. Sergant LML, BCR-ABL p210 ir p190 gali egzistuoti kartu. Tiek p210, tiek p190 fuziniai baltymai rodo didesnę tirozino fosfokinazės aktyvumą, palyginti su normaliu p145 c-abl baltymu.<sup>1,2</sup>

Ph+ ALL pacientams p190 forma aptinkama maždaug 80 % Ph+ vaikų ŪLL ir 20–40 % Ph+ ALL suaugusiųjų.<sup>1</sup> Be to, Ph chromosomų dažnis didėja su amžiumi ir yra 10 % 15–30 metų amžiaus, 25 % 40–49 metų amžiaus ir 20–40 % ALL pacientų, vyresnių nei 50 metų amžiaus.<sup>3–5</sup>



Ūminė limfoblastinė leukemija (ALL) yra hematologinis piktybinis navikas, kurio metu susikaupia nesubrendę blogai diferencijuoti baltieji kraujo kūneliai (BKK); limfoblastai kaulų čiulpuose, kraujyje ir kituose audiniuose. ALL klasifikuojamas kaip retas vėžys (retųjų ligų numeris ORPHA:513; GARD 522), kurio paplitimas yra 1,7/100 000. Jungtinėse Amerikos Valstijose ALL yra labiausiai paplitęs vėžys tarp vaikų nuo gimimo iki 15 metų amžiaus ir sudaro 75 % visų vaikų leukemijos atvejų.<sup>6, 7</sup>

Ph chromosomos buvimas ALL pacientams po konsolidacijos yra reikšminga atkryčio prognozė, todėl rekomenduojama ją stebėti. Tačiau šiuo metu nėra nustatytų gairių, apibrėžiančių ALL pacientų stebėjimo dažnumą, naudojant BCR-ABL p190 transkripto matavimus minimaliai liekamajai ligai (angl. minimal residual disease, MRD) aptikti. NCCN gairėse yra nustatyti galutiniai CML pacientų BCR-ABL p210 stebėjimo laiko momentai, todėl BCR-ABL p190 matavimas siekiant stebėti ALL atliekamas panašiais dažniais.<sup>5</sup>

Lėtinė mieloidinė leukemija (CML) pasižymi Ph chromosomos buvimu, > 95 % atvejų yra susiję su BCR-ABL p210 ir tik 1–3 % atvejų yra susiję su BCR-ABL p190.<sup>2,3</sup>

Skirtingai nuo BCR-ABL Pasaulio sveikatos organizacijos tarptautinio standarto (PSO TS) p210 transkriptui, šiuo metu nėra tarptautiniu mastu pripažintos nuorodos, kurią būtų galima naudoti p190 fuzijos transkriptui standartizuoti. Todėl dabartinė p190 molekulinė analizė paprastai aptinka fuzijos transkriptą ir nurodo jį procentais, palyginti su vidinio valdymo geno (pvz., ABL) ekspresija.

## 5 Procedūros principas

Xpert BCR-ABL Ultra p190 yra automatinis tyrimas, skirtas kiekybiškai įvertinti BCR-ABL1 p190 transkripto kiekį kaip BCR-ABL p190/ABL1 santykį. Tyrimas atliekamas naudojant „Cepheid“ GeneXpert Dx System, kuris automatizuoja ir integruoja mėginių gryninimą, nukleorūgščių amplifikaciją ir tikslinės sekos aptikimą paprastuose arba sudėtinguose mėginiuose, naudojant tikrąsias AT-PGR ir įdėtinius PGR testus. Sistema sudaro prietaisus, kompiuteris ir iš anksto įkelta programinė įranga, skirta vykdyti tyrimams ir rezultatams peržiūrėti. Sistemoms reikalingos vienkartinės GeneXpert kasetės, kuriose yra AT-PGR ir įdėtinius PGR reagentus, ir kuriose atliekami AT-PGR ir įdėtiniai PGR procesai. Norėdami gauti išsamų sistemos aprašymą, žr. atitinkamą *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasetėje yra reagentai, skirti aptikti BCR-ABL1 p190 fuzijos genus, atsiradusius dėl nedidelio atskaitos taško, translokacijos e1a2, ir ABL1 transkripto kaip endogeninės periferinio kraujo mėginių kontrolės. BCR-ABL1 p190 transkripto kiekis yra kiekybiškai įvertintas kaip procentinis BCR-ABL1 p190/ABL1 santykis. Į Xpert BCR-ABL Ultra p190 tyrimą įtrauktos dvi kontrolės priemonės – endogeninė kontrolė (ABL1) ir zondo tikrinimo kontrolė (ZTK). ABL1 endogeninė kontrolė normalizuoja tikslinį BCR-ABL1 p190 ir užtikrina, kad atliekant tyrimą būtų naudojama pakankamai mėginio. ZTK patikrina reagento rehidrataciją, PGR mėgintuvėlio užpildymą ir ar visi reakcijos komponentai, įskaitant zondus ir dažus, yra ir veikia kasetėje.

## 6 Reagentai ir prietaisai

### 6.1 Pateikiamos medžiagos

Xpert BCR-ABL Ultra p190 rinkinyje (GXBCRABLP190-CE-10) yra pakankamai reagentų 10 testo mėginių arba kokybės kontrolės mėginių apdorojimui. Rinkinyje yra:

#### „Xpert BCR-ABL Ultra“ reagentai

#### Kiekvieno po 10 rinkinyje

|                          |                                  |
|--------------------------|----------------------------------|
| <b>Proteinazė K (PK)</b> | <b>10 x 130 µl buteliuke</b>     |
| <b>Komponentas</b>       | <b>Reagento sudedamoji dalis</b> |
| Proteinazė K             | < 5 %                            |

|                                                    |                                  |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Lizės reagentas (LY) (guanidinio chloridas)</b> | <b>10 x 5,3 ml buteliuke</b>     |
| <b>Komponentas</b>                                 | <b>Reagento sudedamoji dalis</b> |
| Guanidinio chloridas                               | 25–50 %                          |
| Šlapalas                                           | 25–50 %                          |
| Natrio dodecilo sulfatas                           | < 2 %                            |

|                          |                                  |
|--------------------------|----------------------------------|
| <b>Plovimo reagentas</b> | <b>10 x 2,9 ml ampulėje</b>      |
| <b>Komponentas</b>       | <b>Reagento sudedamoji dalis</b> |
| Etanolis                 | < 50 %                           |
| Guanidinio tiocianatas   | < 50 %                           |

|                                                                                  |                                                    |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Xpert BCR-ABL Ultra p190 Kasetės su integruotais reakcijos mėgintuvėliais</b> |                                                    | <b>10 vnt. viename rinkinyje</b> |
| <b>Komponentas</b>                                                               | <b>Reagento sudedamoji dalis</b>                   | <b>Kiekis</b>                    |
| 1-a granulė (liofilizuota)                                                       | Fermentas: Taq DNR polimerazė < 50 V/<br>granulėje | Po 1 kasetėje                    |
|                                                                                  | dNTPs < 0,05 %                                     |                                  |
| 2 granulė (liofilizuota)                                                         | Pradmenys ir zondai < 0,005 %                      | Po 1 kasetėje                    |
| 3 granulė (liofilizuota)                                                         | Pradmenys ir zondai < 0,005 %                      | Po 1 kasetėje                    |
| 4 granulė (liofilizuota)                                                         | Fermentas: Taq DNR polimerazė < 50 V/<br>granulėje | Po 1 kasetėje                    |
|                                                                                  | dNTPs < 0,05 %                                     |                                  |
| Skalavimo reagentas                                                              | Kalio chloridas < 4 %                              | Po 2 ml kasetėje                 |
|                                                                                  | Natrio azidas < 0,1 %                              |                                  |
|                                                                                  | Polietilenglikolis < 15 %                          |                                  |
|                                                                                  | „Tween 20“ < 0,2 %                                 |                                  |
| Eliuavimo reagentas                                                              | Trizma bazė < 0,3 %                                | Po 2,5 ml kasetėje               |
|                                                                                  | Trizma hidrochloridas < 0,1 %                      |                                  |

Natrio azidas &lt; 0,05 %

**CD diskas****1 vnt. viename rinkinyje**

- Analizės apibrėžimo failas (AAF)
- Nurodymas perkelti AAF į „GeneXpert Dx“ programinę įrangą
- Naudojimo instrukcijos (pakuotės lapelis)

**Pastaba** Saugos duomenų lapus (angl. „Safety Data Sheets“, SDS), rasite [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) arba [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) skirtuke SUPPORT (PAGALBA).

**Pastaba** Galvijų kilmės baltymų stabilizatorius, esantis šio gaminio granulėse, buvo gautas ir pagamintas tik iš JAV gaunamos galvijų plazmos. Atrajojančių gyvūnų baltymai ar kiti gyvūniniai baltymai nebuvo šeriami gyvūnams; gyvūnams buvo atliekamas priešmirtinis ir pomirtinis tyrimas. Apdorojant medžiaga nebuvo maišoma su kitomis gyvūninėmis medžiagomis.

**Pastaba** Analizės sertifikatus ir partijos specifikacijų duomenų lapus galite gauti iš „Cepheid“ techninės pagalbos.

## 6.2 Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos

- GeneXpert Dx System (katalogo numeris priklauso nuo konfigūracijos): „GeneXpert“ prietaisas, kompiuteris, brūkšninių kodų skaitytuvas ir operatoriaus vadovas.
- Skirta GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx 6.2 arba naujesnė versijos programinė įranga
- Spausdintuvas: Jei reikia spausdintuvo, susisiekite su „Cepheid“ technine pagalba, kad susitartumėte dėl rekomenduojamo spausdintuvo pirkimo.
- Maišytuvas
- Mikrocentrifuga (mažiausiai 1000 x g)
- Pipetės ir aerolio filtro pipetės antgaliai
- 50 ml kūginiai mėgintuvėliai
- Reagentinės kokybės absoliutusias etanolis

## 7 Laikymas ir tvarkymas

- Xpert BCR-ABL Ultra p190 rinkinio turinį laikykite 2–8 °C temperatūroje iki etiketėje nurodyto galiojimo laiko.
- Neatidarykite kasetės dangtelio, kol nebūsate pasirengę atlikti tyrimą.
- Nenaudokite kasečių, kurių galiojimo laikas yra pasibaigęs.
- Plovimo reagentas yra skaidrus, bespalvis skystis. Nenaudokite drumstų ar pakitusios spalvos plovimo reagentų.
- Dvidešimt (20) minučių prieš pradedant procedūrą išimkite kraujo mėginį, mėginio paruošimo reagentus ir kasetę iš laikymo vietos, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros (20–30 °C).

## 8 Įspėjimai ir atsargumo priemonės

### 8.1 Bendroji informacija

- *In vitro* diagnostikai.
- Visus biologinius mėginius, įskaitant panaudotas kasetes ir reagentus, tvarkykite taip, lyg jie galėtų perduoti infekcijos sukėlėjus. Dažnai neįmanoma žinoti, kuris mėginys gali būti infekcinis, todėl visi biologiniai mėginiai turėtų būti tvarkomi laikantis standartinių atsargumo priemonių. Mėginių tvarkymo gaires galima gauti JAV ligų kontrolės ir prevencijos centruose<sup>9</sup> bei Klinikinių ir laboratorinių standartų institute.<sup>10</sup>
- Dirbdami su chemikalais ir tvarkydami biologinius mėginius, laikykitės savo įstaigos saugos procedūrų.
- Šio tyrimo veiksmingumas buvo nustatytas tik kraujui, surinktam EDTA mėgintuvėliuose. Šios tyrimo veiksmingumas su kitais mėginiais ar kitų tipų mėginiais nebuvo įvertintas.
- Patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamo mėginių surinkimo, transportavimo, laikymo ir apdorojimo. Klaidingi tyrimo rezultatai gali būti netinkamo mėginio paėmimo, tvarkymo ar laikymo, techninės klaidos, mėginių sumaišymo atveju

arba dėl to, kad tikslinis transkriptas mėginyje yra mažesnis nei tyrimo aptikimo riba (AR). Norint išvengti klaidingų rezultatų, būtina atidžiai laikytis pakuotės lapelio instrukcijų ir *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

- Atlikus Xpert BCR-ABL Ultra p190 tyrimą nesilaikant rekomenduojamų rinkinio ar mėginių laikymo laiko ir temperatūros ribų, rezultatai gali būti klaidingi arba netinkami.
- Biologiniai mėginiai, perkėlimo priemonės ir panaudotos kasetės turi būti laikomi galinčiais perduoti infekcijos sukėlėjus, todėl būtina imtis standartinių atsargumo priemonių. Laikykitės savo įstaigos aplinkos atliekų tvarkymo procedūrų tinkamam panaudotų kasečių ir nepanaudotų reagentų šalinimui. Šioms medžiagoms gali būti būdingos pavojingų cheminių atliekų savybės, dėl kurių būtina laikytis specialių valstybės ar regionų šalinimo procedūrų. Jeigu valstybės arba regionų teisės aktuose nėra aiškių nurodymų tinkamam šalinimui, biologinius mėginius ir panaudotas kasetes reikia šalinti pagal PSO [Pasaulio sveikatos organizacijos] medicininių atliekų tvarkymo ir šalinimo rekomendacijas.<sup>11</sup>

## 8.2 Mėginys

- Transportuojant mėginį palaikykite tinkamas laikymo sąlygas, kad užtikrintumėte mėginio vientisumą (žr. Skirsnis 10). Mėginio stabilumas kitomis nei rekomenduojamomis transportavimo sąlygomis nebuvo įvertintas.
- Neužšaldykite visos sudėties kraujo mėginių.
- Tinkamas mėginių paėmimas, laikymas ir transportavimas yra būtini norint gauti teisingus rezultatus.

## 8.3 Tyrimas / reagentas

- Nekeiskite „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ reagentų kitais reagentais.
- Neatidarykite „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ kasetės dangtelio, išskyrus tuos atvejus, kai pilate mėginį ir plovimo reagentą.
- Nenaudokite kasetės, kuri buvo numesta išėmus ją iš pakuotės.
- Nekratykite kasetės. Pakračius arba numetus kasetę atidarius kasetės dangtelį, rezultatai gali būti netinkami. Nedėkite mėginio ID etiketės ant kasetės dangtelio ar kasetės brūkšninio kodo etiketės.
- Nenaudokite kasetės su pažeista brūkšninio kodo etikete. Nenaudokite kasetės su pažeistu reakcijos mėgintuvėliu.
- „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimui naudojamos kasetės turi būti kambario temperatūros (20–30 °C).
- Kiekviena vienkartinio naudojimo „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ kasetė naudojama vienam tyrimui apdoroti. Pakartotinai nenaudokite apdorotų kasečių.
- Nenaudokite panaudotų pipetės antgalių.
- Nenaudokite kasetės, jei ji atrodo drėgna arba atrodo, kad dangtelio sandariklis buvo pažeistas.
- Nenaudokite „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ kasetės, jei reagentas įpiltas į netinkamą angą. Neatidarykite „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ kasetės pasibaigus tyrimui.
- Atskirą pipetę ir reagentų rinkinį skirkite tik mėginių paruošimui.
- Dėvėkite švarius laboratorinius chalatus ir pirštines. Pakeiskite pirštines po kiekvieno mėginio tvarkymo.
- Jei mėginys ar kontrolės išsilieja, mėvėkite pirštines ir sugerkite išsiliejusį turinį popieriniu rankšluosčiu. Visus laboratorinius darbo paviršius kruopščiai nuvalykite ir dezinfekuokite šviežiais paruoštu 0,5 % natrio hipochlorito tirpalu distiliuotame arba dejonizuotame vandenyje (atskiesti buitinį baliklį santykiu 1:10). Galutinė aktyvaus chloro koncentracija turi būti 0,5 %. Kai darbo vieta išdžiūsta, nuvalykite paviršių 70 % etanolio. Įrangai vadovaukitės gamintojo rekomendacijomis dėl įrangos nukenksminimo. Arba laikykitės savo įstaigoje naudojamų standartinių procedūrų, numatytų atvejams, kai įvyksta užteršimas ar išsiliejimas.
- Panaudotose kasetėse gali būti galimai infekcinių medžiagų ir labai amplifikuotas (-ų) PGR taikynys (-ių). Neatidarykite ir nebandykite modifikuoti jokios kasetės dalies šalindami kasetę.

## 9 Cheminiai pavojai<sup>12,13</sup>

**Pastaba** Saugos duomenų lapus (angl. „Safety Data Sheets“, SDS), rasite [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) arba [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) skirtuke **SUPPORT** (PAGALBA).

**Pastaba** Toliau pateikta informacija taikoma proteinazės K, lizės, plovimo ir skalavimo reagentams.

- JT GHS pavojingumo piktograma: 
- Signalinis žodis: PAVOJINGA
- **JT GHS pavojingumo pareiškimai**
  - Kenksminga prarijus H302
  - Labai degūs skystis ir garai H225
  - Dirgina odą H315
  - Sukelia smarkų akių dirginimą H319
  - Gali sukelti mieguistumą arba galvos svaigimą H336
  - Įtariama, kad gali sukelti genetinius defektus H341
- **JT GHS atsargumo frazės**
  - **Prevencija**
    - Prieš naudodami specialias instrukcijas žiūrėkite saugos duomenų lapę.
    - Nenaudoti, jeigu neperskaityti ar nesuprasti visi saugos įspėjimai.
    - Naudokite asmenines apsaugos priemones: pirštines, akinius, veido skydelį ir drabužius.
    - Naudokite tik gerai vėdinamose vietose.
    - Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių, žiežirbų, atviros liepsnos ir (arba) karštų paviršių.
    - Venkite įkvėpti rūko, garų ar purškalo.
    - Po naudojimo kruopščiai nuplaukite rankas.
  - **Reakcija**
    - GAISRO atveju: gesinimui naudoti tinkamas terpes.
    - ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusįjį į gryną orą; jam būtina ramybė ir padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti.
    - Nukentėjusiam pasijautus blogai, skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ arba kreiptis į gydytoją.
    - IŠPYLUS: nedelsiant nusivilkite užterštus drabužius. Patekus ant odos arba plaukų, nuplaukite vandeniu/dušu.
    - Jeigu SUDIRGINAMA ODA: kreiptis į gydytoją.
    - PATEKUS Į AKIS: išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra. Kelias minutes kruopščiai skalaukite akis vandeniu. Jei akių dirginimas nepraeina: kreiptis į gydytoją.
    - Specialus gydymas: žr. papildomas pirmosios pagalbos priemones saugos duomenų lapę.
    - Esant sąlyčiui arba jeigu numanomas sąlytis: kreiptis į gydytoją.
  - **Sandėliavimas / šalinimas**
    - Laikyti šaldomomis sąlygomis.
    - Talpyklas laikyti sandariai uždarytas.
    - Turinį ir (arba) talpyklą šalinkite laikydamiesi vietos, regioninių, šalies ir (arba) tarptautinių teisės aktų.

## 10 Mėginių ėmimas, transportavimas ir laikymas

- Tyrimui reikalingi visos sudėties kraujo mėginiai, paimti į EDTA vakuuminius mėgintuvėlius. Prieš naudojimą mėginiai gali būti laikomi iki 72 valandų 2–8 °C temperatūroje. plazma neturėtų būti atskirta nuo ląstelių.
- Tinkamas mėginių paėmimas, laikymas ir transportavimas yra labai svarbūs šio tyrimo veikimui.

# 11 Procedūra

## 11.1 Prieš pradedant

Dvidešimt (20) minučių prieš pradedant procedūrą išimkite kraujo mėginį, mėginio paruošimo reagentus ir kasetes iš šaldymo kameros, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros. Trumpai pasukite proteinazę K (PK) mikrocentrifugoje.

**Svarbu** Išimkite kasetę iš kartoninės pakuotės prieš mėginio paruošimą. (Žr. Skirsnis 11.2, „Mėginio paruošimas“.)

**Svarbu** Pradėkite tyrimą GeneXpert Dx prietaisu per 1 valandą nuo paruošto mėginio įdėjimo į kasetę.

## 11.2 Mėginio paruošimas

### 11.2.1 Mėginio su nežinomu baltųjų kraujo kūnelių (BKK) skaičiumi arba mėginių, kuriuose yra mažiau nei 30 mln. leukocitų/ml, paruošimas

1. Į naujo 50 ml kūginio mėgintuvėlio dugną įpilkite 100 µl PK (proteinazės K).
2. Užtikrinkite, kad kraujo mėginys būtų gerai sumaišytas, prieš pat pipetuoiant apversdami kraujo paėmimo mėgintuvėlį 8 kartus. Žr. gamintojo instrukcijas dėl EDTA kraujo surinkimo mėgintuvėlio.
3. Į mėgintuvėlį, kuriame jau yra proteinazės K, įpilkite 4 ml kraujo mėginio.
4. Nepertraukiamai 3 sekundes maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
5. Inkubuokite kambario temperatūroje 1 minutę.
6. Į tą patį mėgintuvėlį įpilkite 2,5 ml lizės reagento (LR).

**Pastaba** Lizės reagento likučius išsaugokite, kad galėtumėte vėl naudoti 13-ame veiksmo.

7. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
8. Inkubuokite kambario temperatūroje 5 minutes.
9. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
10. Inkubuokite kambario temperatūroje 5 minutes.
11. Mėginį sumaišykite 10 kartų bakstelėdami į mėgintuvėlio dugną.
12. Perkelkite 1 ml paruošto lizato į naują 50 ml kūginį mėgintuvėlį.

**Pastaba** Likusį lizatą galima naudoti pakartotiniam tyrimui. Likusį lizatą laikykite 2–8 °C temperatūroje iki 4 valandų arba –20 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 24 savaičių.

13. Į naują kūginį mėgintuvėlį, kuriame yra lizatas, įpilkite 1,5 ml likusio lizės reagento (LR) iš 6-to veiksmo.
14. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
15. Inkubuokite kambario temperatūroje 10 minučių.
16. Į tą patį kūginį mėgintuvėlį įpilkite 2 ml reagento klasės absoliutaus etanolio (pateikia naudotojas).
17. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu. Padėkite į šalį.
18. Išmeskite likusius PK arba LR reagentus.

### 11.2.2 Mėginio, kurio BKK skaičius didesnis nei 30 milijonų ląstelių/ml, paruošimas

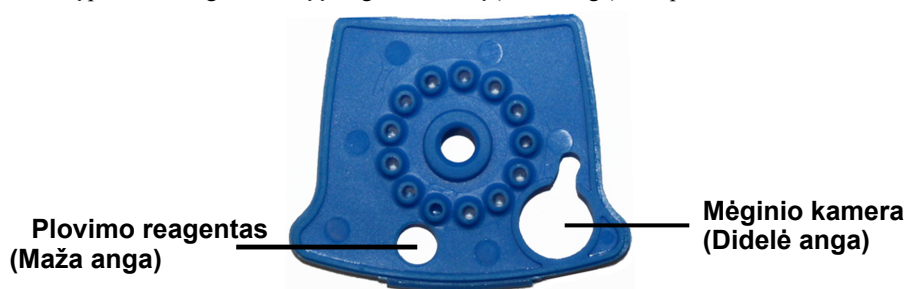
1. Į naujo 50 ml kūginio mėgintuvėlio dugną įpilkite 100 µl PK (proteinazės K).
2. Užtikrinkite, kad kraujo mėginys būtų gerai sumaišytas, prieš pat pipetuoiant apversdami kraujo paėmimo mėgintuvėlį 8 kartus. Žr. gamintojo instrukcijas dėl EDTA kraujo surinkimo mėgintuvėlio.
3. Į mėgintuvėlį, kuriame jau yra proteinazės K, įpilkite 50 µl kraujo mėginio.
4. Nepertraukiamai 3 sekundes maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
5. Inkubuokite kambario temperatūroje 1 minutę.
6. Į tą patį mėgintuvėlį įpilkite 2,5 ml lizės reagento (LR).
7. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.

8. Inkubuokite kambario temperatūroje 5 minutes.
9. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.
10. Inkubuokite kambario temperatūroje 5 minutes.
11. Į tą patį kūginį mėgintuvėlį įpilkite 2 ml reagento klasės absoliutaus etanolio (pateikia naudotojas).
12. Nepertraukiamai 10 sekundžių maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu. Padėkite į šalį.
13. Išmeskite likusius PK arba LR reagentus.

### 11.3 Kasetės paruošimas

Norėdami įdėti mėginį į Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasetę:

1. Išimkite kasetę iš kartoninės pakuotės.
2. Įsitikinkite, kad kasetė nepažeista. Nenaudokite, jei pažeista.
3. Pakelkite kasetės dangtelį ir perkeltite visą plovimo reagento (1) ampulės turinį į plovimo reagento kamerą (maža anga). Žr. pav. 1.
4. Pipete supilkite visą paruošto mėginio turinį į mėginio kamerą (didelė anga). Žr. pav. 1.



pav. 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasetė (vaizdas iš viršaus)

5. Uždarykite kasetės dangtelį. Įsitikinkite, kad dangtelis tvirtai užsifiksuoja. Pradėkite tyrimą (žr. Skirsnis 11.4, „Tyrimo pradžia“).

### 11.4 Tyrimo pradžia

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai tyrimo vykdymo veiksmai. Išsamias instrukcijas rasite žr. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

#### Svarbu

Prieš pradėdami tyrimą įsitikinkite, kad prietaise veikia GeneXpert Dx programinės įrangos 6.2 arba naujesnė versija ir ar į programinę įrangą yra importuotas teisingas analizės apibrėžimo failas (AAF).

#### Pastaba

Atlikti veiksmai gali būti skirtingi, jei sistemos administratorius pakeitė numatytąją sistemos darbo eigą.

1. Įjunkite GeneXpert prietaisą.  
Jei naudojate GeneXpert Dx prietaisą, pirmiausia įjunkite GeneXpert Dx prietaisą, tada įjunkite kompiuterį. Programinė įranga GeneXpert bus paleista automatiškai. Jei ji nepaleidžiama, dukart spustelėkite GeneXpert Dx programinės įrangos nuorodos piktogramą „Windows“ darbalaukyje.
2. Prisijunkite prie prietaiso sistemos GeneXpert programinės įrangos naudodami savo vartotojo vardą ir slaptažodį.
3. Lange **GeneXpert System** („GeneXpert“ sistema) spustelėkite **Create Test** (Kurti tyrimą)(GeneXpert Dx). Atidaromas langas **Create Test** (Kurti tyrimą). Pasirodys dialogo langas **Scan Patient ID barcode** (Nuskaityti paciento ID brūkšninį kodą).
4. Nuskaitykite arba įveskite paciento ID. Jeigu įvedate paciento ID, įsitikinkite, kad paciento ID įvestas teisingai. Paciento ID susietas su tyrimo rezultatais ir rodomas lange **View Results** (Peržiūrėti rezultatus). Pasirodys dialogo langas **Scan Sample ID barcode** (Nuskaityti mėginio ID brūkšninį kodą).
5. Nuskaitykite arba įveskite mėginio ID. Jeigu įvedate mėginio ID, įsitikinkite, kad mėginio ID įvestas teisingai. Mėginio ID susietas su tyrimo rezultatais ir rodomas lange **View Results** (Peržiūrėti rezultatus) ir visose ataskaitose. Pasirodys dialogo langas **Scan Cartridge Barcode** (Nuskaityti kasetės brūkšninį kodą).
6. Nuskaitykite brūkšninį kodą ant kasetės. Naudojant brūkšninio kodo informaciją, programinė įranga automatiškai užpildo šių laukų langelius: „Select Assay“ (Pasirinkti analizę), „Reagent Lot ID“ (Reagento partijos ID), „Cartridge SN“ (Kasetės SN) ir „Expiration Date“ (Galiojimo pabaigos data).

**Pastaba**

Jei brūkšninis kodas ant kasetės nenuskaitomas, pakartokite tyrimą naudodami naują kasetę. Jeigu programinėje įrangoje nuskaitėte kasetės brūkšninį kodą ir analizės apibrėžimo failo (AAF) nėra, pasirodys ekranas, rodantis, kad analizės apibrėžimo failas (AAF) nėra įkeltas į sistemą. Jeigu pasirodys šis ekranas, susisieki su „Cepheid“ technine pagalba.

7. Spustelėkite **Start Test** (Pradėti tyrimą). Pasirodžiusiam dialogo lange įveskite savo slaptažodį, jei to reikia.
8. Atidarykite prietaiso modulio dureles mirksint žaliai lemputei ir įkelkite kasetę.
9. Uždarykite dureles. Tyrimas prasideda ir žalia lemputė nustoja mirksėti. Baigus tyrimą, lemputė išsijungia.
10. Prieš atidarydami modulio dureles, palaukite, kol sistema atleis durelių užraktą. Tada išimkite kasetę.
11. Panaudotas kasetes šalinkite į atitinkamą mėginių atliekų konteinerį pagal jūsų įstaigos standartinę praktiką.

## 12 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai rezultatų peržiūros ir spausdinimo veiksmai. Išsamesnes instrukcijas, kaip peržiūrėti ir išspausdinti rezultatus, rasite *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Rezultatams peržiūrėti spustelėkite piktogramą **View Results** (Peržiūrėti rezultatus).
2. Baigę tyrimą, lange **View Results** (Peržiūrėti rezultatus) spustelėkite mygtuką **Report** (Ataskaita), kad galėtumėte peržiūrėti / sugeneruoti PDF ataskaitos failą.

## 13 Kokybės kontrolė

Kiekvienas tyrimas apima endogeninę kontrolę (ABL) ir zondo tikrinimo kontrolę (ZTK).

**ABL endogeninė kontrolė** – ABL endogeninė kontrolė patikrina, ar atliekant tyrimą buvo panaudota pakankamai mėginio. Be to, ši kontrolė nustato su mėginiu susijusį tikralaikės PGR reakcijos slopinimą. ABL tinkama, jei atitinka paskirtus priimtumo kriterijus.

**Zondo patikrinimo kontrolė (ZTK)** – prieš prasidedant PGR reakcijai „GeneXpert“ sistema matuoja fluorescencijos signalą iš zondų, kad būtų galima stebėti granulių rehidraciją, reakcijos mėgintuvėlio užpildymą ir ar visi reakcijos komponentai veikia kasetėje. ZTK tinkama, jei atitinka paskirtus priimtumo kriterijus.

## 14 Rezultatų interpretavimas

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kiekybiniai rezultatai pateikiami kaip procentinis BCR-ABL1 p190/ABL1 santykis. Galimų rezultatų ir interpretacijų pavyzdžiai pateikti lentelė 1.

**lentelė 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Galimi rezultatai ir interpretavimas**

| Zondo tikrinimas* | ABL Ct*          | e1a2 Ct*    | Xpert BCR-ABL Ultra p190 Tyrimo rezultatas                                                                | Pastabos                                                                                     |
|-------------------|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| PASS (SĖKMINGAS)  | PASS (SĖKMINGAS) | POS (TEIG.) | <b>BCR-ABL p190 DETECTED [###%]<br/>(BCR-ABL p190 APTIKTA [###%])</b>                                     | Nurodoma apskaičiuoto procentinio santykio vertė. Žr. pav. 2.                                |
|                   |                  |             | <b>BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; &lt; 0.0065 %] (BCR-ABL p190 APTIKTA [žemiau AR; &lt; 0,0065 %])</b> | Apskaičiuotas procentinis santykis yra mažesnis už aptikimo ribą ir nenurodytas. Žr. pav. 3. |

| Zondo tikrinimas*                                                                                                                 | ABL Ct*                                  | e1a2 Ct*                                              | Xpert BCR-ABL Ultra p190 Tyrimo rezultatas                                                                            | Pastabos                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                   |                                          |                                                       | <b>BCR-ABL p190 DETECTED [above upper LoQ] (BCR-ABL p190 APTIKTA [daugiau nei viršutinė KIR])</b>                     | Apskaičiuota procentinė vertė viršija kiekybinio įvertinimo ribą ir nenurodyta. Žr. pav. 4. |
|                                                                                                                                   |                                          | NEG (NEIG.)                                           | <b>BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 NEAPTIKTA [pakankamas ABL transkriptas])</b>   | e1a2 Ct yra lygus nuliui arba didesnis už priimtino slenkstį. Žr. pav. 5.                   |
|                                                                                                                                   |                                          | INVALID (NETINKAMAS)                                  | <b>INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript] (NEGALIOJANTIS [per daug BCR-ABL p190 ir ABL transkriptų])</b>          | e1a2 Ct yra žemiau priimtino slenkščio.                                                     |
|                                                                                                                                   | FAIL (NESĖKMINGAS)                       | POS (TEIG.), NEG (NEIG.) arba INVALID (NEGALIOJANTIS) | <b>INVALID [No ABL transcript] (NETINKAMAS [nėra ABL nuorašo])</b>                                                    | ABL Ct reikšmė lygi nuliui. ABL neaptikta. Žr. pav. 6.                                      |
|                                                                                                                                   |                                          |                                                       | <b>INVALID [Insufficient ABL transcript] (NETINKAMAS [nepakankamas ABL transkriptas])</b>                             | ABL Ct viršija priimtino slenkstį. Žr. pav. 7.                                              |
|                                                                                                                                   |                                          |                                                       | <b>INVALID [Too high ABL transcript] (NETINKAMAS [per daug ABL nuorašo])</b>                                          | ABL Ct yra žemiau priimtino slenkščio.                                                      |
|                                                                                                                                   |                                          | INVALID (NETINKAMAS)                                  | <b>INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts] (NEGALIOJANTIS [per daug BCR-ABL p190 ir ABL transkriptų])</b> | Tiek e1a2, tiek ABL Ct vertės yra mažesnės už priimtino slenkščius. Žr. pav. 8.             |
| FAIL (NESĖKMINGAS)                                                                                                                | PASS (SĖKMINGAS) arba FAIL (NESĖKMINGAS) | POS (TEIG.), NEG (NEIG.) arba INVALID (NETINKAMAS)    | <b>ERROR (KLAIDA)</b>                                                                                                 | Zondo tikrinimo kontrolė neatitiko priimtino kriterijų. Žr. pav. 9.                         |
| * Jei reikia daugiau informacijos, žr. „GeneXpert Dx“ sistemos programinės įrangos skirtą „Analyte Results“ (Analitės rezultatai) |                                          |                                                       |                                                                                                                       |                                                                                             |

„GeneXpert“ sistemos apskaičiuoja rezultatus automatiškai pagal *ciklo slenkščio* (Ct) reikšmes, sugeneruotas atliekant tyrimą, ir gamybos metu priskirtus konkrečios partijos parametrus. Programinė įranga taiko šį algoritmą, kuriame  $\Delta Ct$  (Delta Ct) vertė gaunama iš ABL Ct atėmus BCR-ABL p190 Ct, o efektyvumas (*E*) ir masto koeficientas (*SF*) yra konkrečios partijos vertės:

$$\text{Procentinis santykis} = \text{efektyvumas}(\Delta Ct) \times \text{masto koeficientas} \times 100$$

**Pastaba****Pastaba**

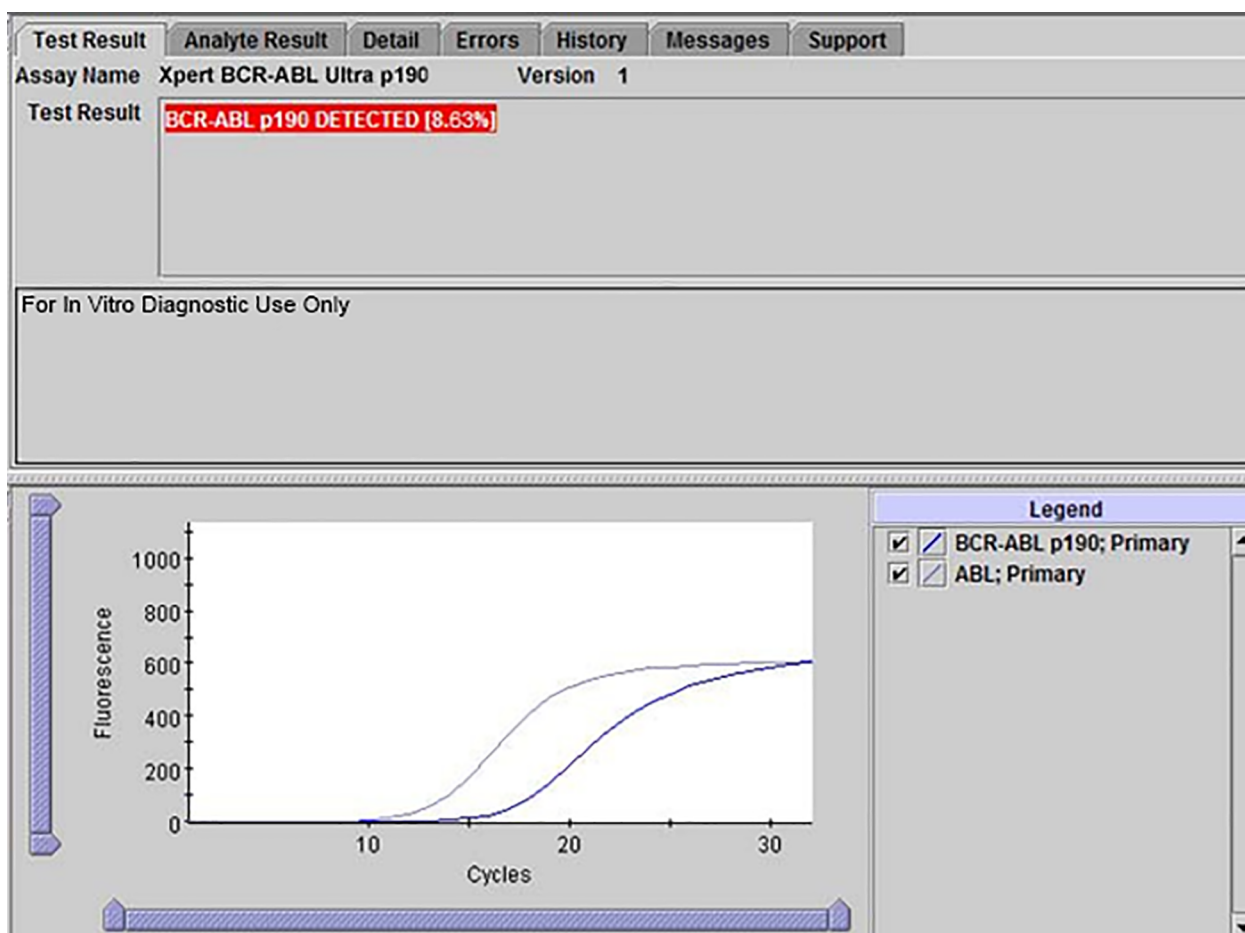
Pagal efektyvumo ir masto koeficiento reikšmes kalibruojamas BCR-ABL1 p190 (e1a2) ir ABL1 transkriptų kiekybinis įvertinimas, kad būtų galima nukopijuoti sintetinių BCR-ABL p190 ir ABL1 RNR *in vitro* transkribuotų RNR (IVT-RNR) pirminių standartų skaičių. Efektyvumo ir masto koeficiento reikšmės yra įterptos į kiekvienos kasetės brūkšninį kodą. Partijos specifikacijų duomenų lapus galite gauti iš „Cepheid“ techninės pagalbos.

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

„BCR-ABL p190 DETECTED [###]“ (BCR-ABL p190 APTIKTA [###]) rezultato atveju BCR-ABL p190 aptinkamas, kai BCR-ABL p190 Ct yra didesnis arba lygus „8“ ir mažesnis arba lygus „32“ ribinei vertei, o ABL Ct yra didesnis nei arba lygus „8“ ir mažesnis arba lygus „18“.

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

**Rezultatas:** BCR-ABL p190 DETECTED [8.63 %] (BCR-ABL p190 APTIKTA [8,63 %]). Žr. pav. 2.



pav. 2. „GeneXpert Dx“ langas „Results Window“ (Peržiūrėti rezultatus):  
 BCR-ABL p190 DETECTED [8.63 %] (BCR-ABL p190 APTIKTA [8,63 %])

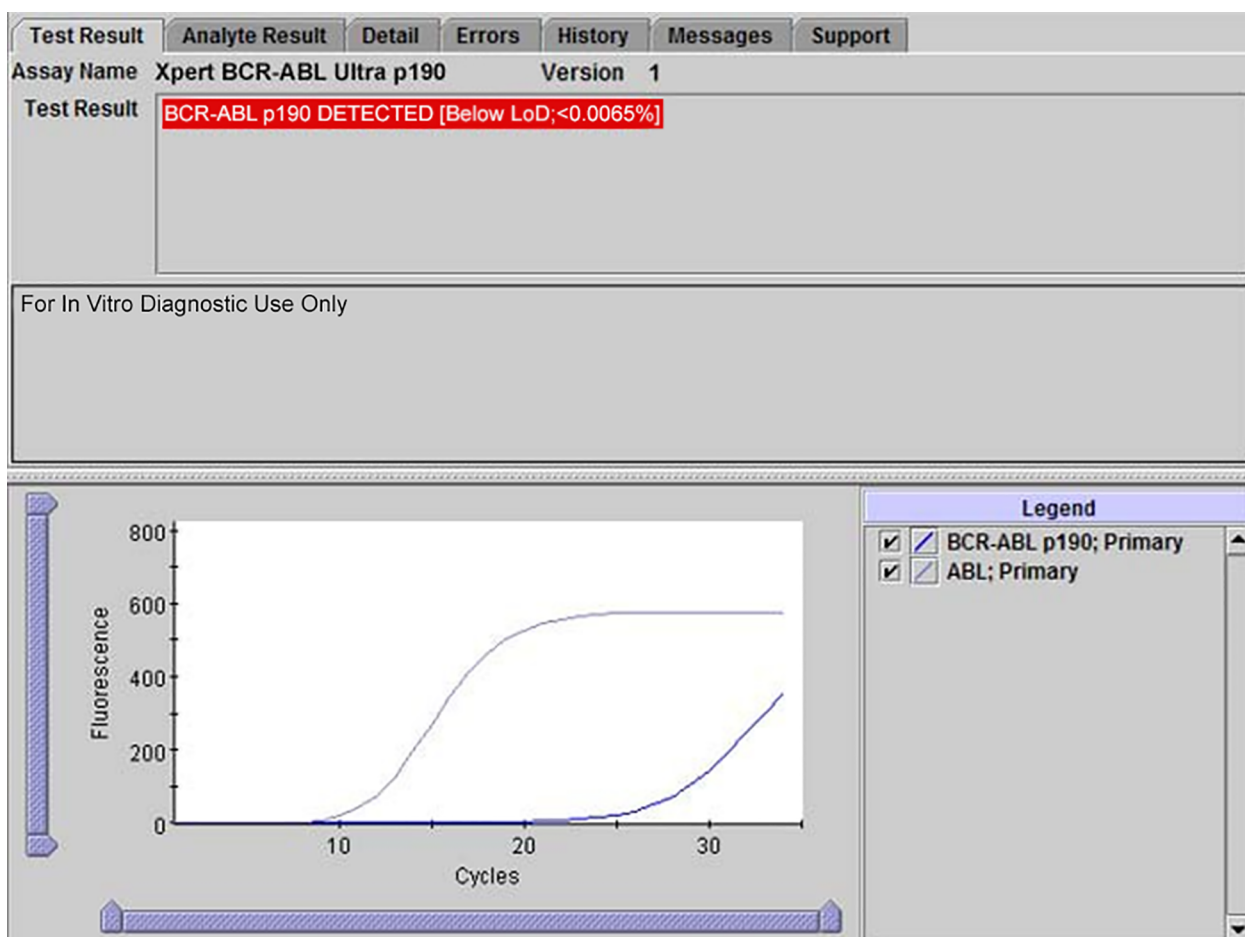
## 14.2 BCR-ABL p190 APTIKTA [žemiau AR; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 buvo aptikta lygyje < 0,0065%.

“BCR-ABL p190 APTIKTA [žemiau AR; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])” rezultatas rodo, BCR-ABL p190 aptinkamas, kai BCR-ABL p190 Ct yra didesnis arba lygus "8" ir mažesnis arba lygus "32" ribinei vertei, o ABL Ct yra didesnis nei arba lygus "8" ir mažesnis arba lygus „18“.

**Pavyzdys:** ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8;  $\Delta Ct = -14,8$   
 Konkrečios partijos  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
 $\% \text{ santykis} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$  yra mažiau nei apibrėžta tyrimo AR prie 0,0065%

**Rezultatas:** BCR-ABL p190 APTIKTA [žemiau AR; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]). Žr. pav. 3.



pav. 3. GeneXpert Dx langas „Peržiūrėti rezultatus“: BCR-ABL p190 APTIKTA [žemiau AR; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

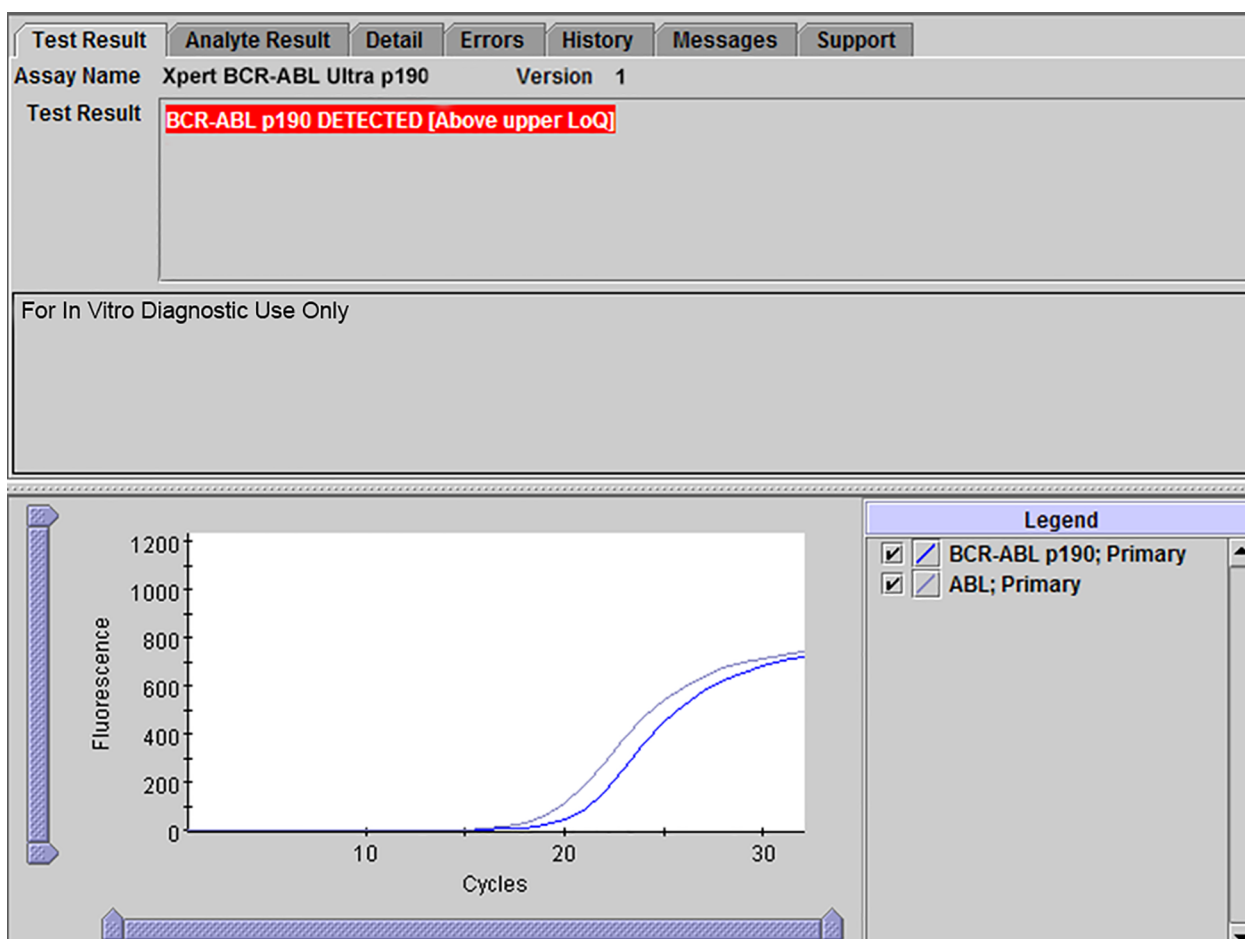
### 14.3 BCR-ABL p190 DETECTED [above upper LoQ] (BCR-ABL p190 APTIKTA [daugiau nei viršutinė KIR])

BCR-ABL p190 buvo aptikta esant > 25 % lygiui.

„BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]“ (BCR-ABL p190 APTIKTA [daugiau nei viršutinė KIR]) rezultato atveju BCR-ABL p190 aptinkamas, kai BCR-ABL p190 Ct yra didesnis arba lygus „8“ ir mažesnis arba lygus „32“ ribinei vertei, o ABL Ct yra didesnis nei arba lygus „8“ ir mažesnis arba lygus „18“.

**Pavyzdys:** ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7;  $\Delta Ct = -1,6$   
 Konkrečios partijos  $E_{\Delta Ct} = 2,05$ ;  $SF = 1,76$   
 $\% \text{ santykis} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6 \%$  yra didesnis nei nustatyta tyrimo viršutinė KIR esant 25 %

**Rezultatas:** **BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]** (BCR-ABL p190 APTIKTA [daugiau nei viršutinė KIR]). Žr. pav. 4.



pav. 4. „GeneXpert Dx“ langas „Results Window“ (Peržiūrėti rezultatus): BCR-ABL p190 DETECTED [above upper LoQ] (BCR-ABL p190 APTIKTA [daugiau nei viršutinė KIR])

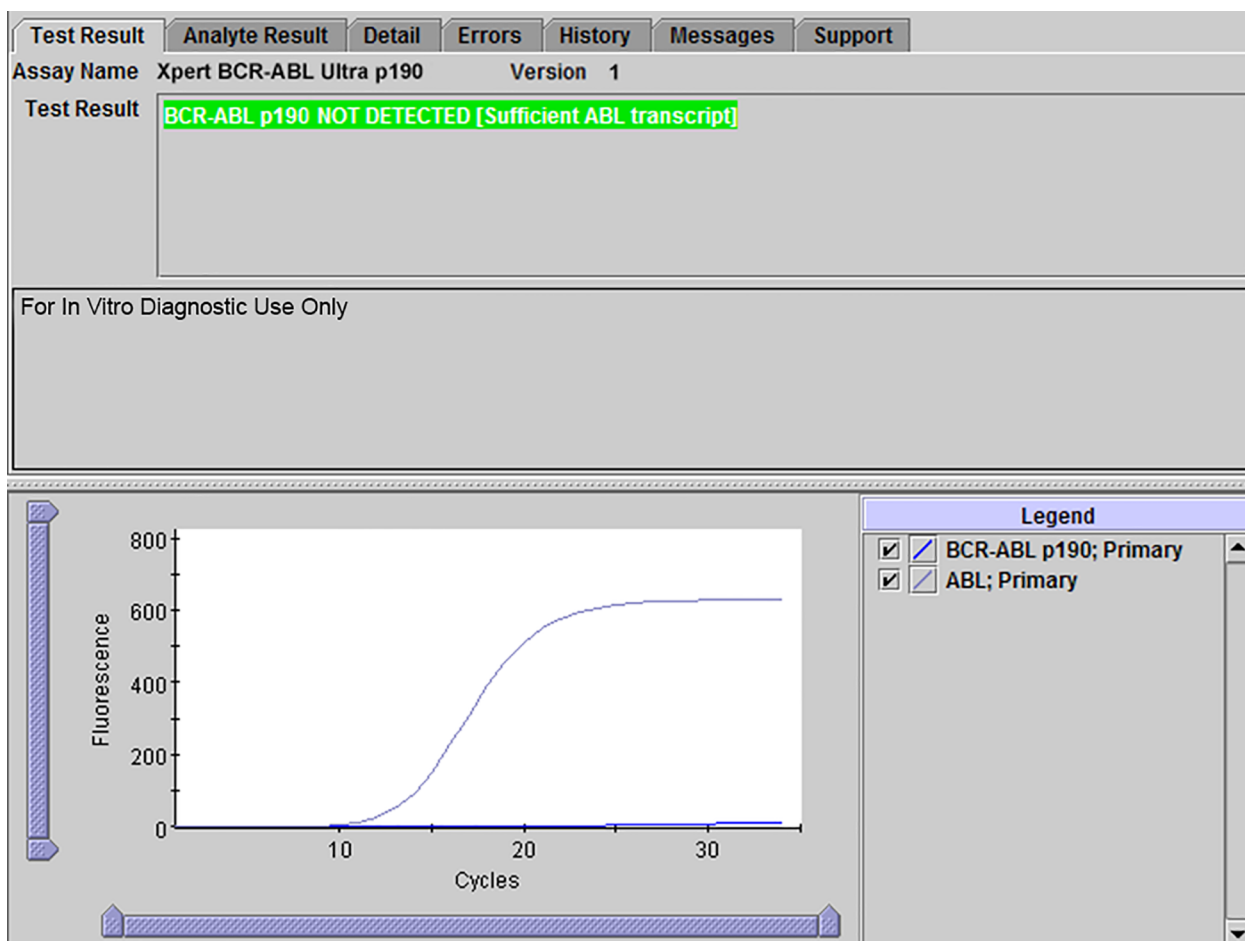
## 14.4 BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 NEAPTIKTA [pakankamas ABL transkriptas])

BCR-ABL p190 buvo neaptikta, kai BCR-ABL p190 Ct lygus „0“ arba didesnis už „32“ ribinę vertę, o ABL Ct didesnis nei „8“ ir mažesnis arba lygus „18“.

Kai BCR-ABL p190 neaptinkamas prie BCR-ABL p190 Ct lygios „0“ arba didesnės už „32“ ribinę vertę, GeneXpert programinė įranga pirmiausiai ieško ABL Ct, kad patvirtintų, ar ABL Ct yra didesnis arba lygus „8“ ir mažesnis arba lygus „18“, kad būtų užtikrintas „Sufficient ABL transcript“ (Pakankamas ABL transkriptas). Žr. lentelė 2.

**Pavyzdys:** BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 yra mažiau nei „18“.

**Rezultatas:** **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]** (BCR-ABL p190 NEAPTIKTA [pakankamas ABL transkriptas]). Žr. pav. 5.



pav. 5. „GeneXpert Dx“ langas „Results Window“ (Peržiūrėti rezultatus): BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 NEAPTIKTA [pakankamas ABL transkriptas])

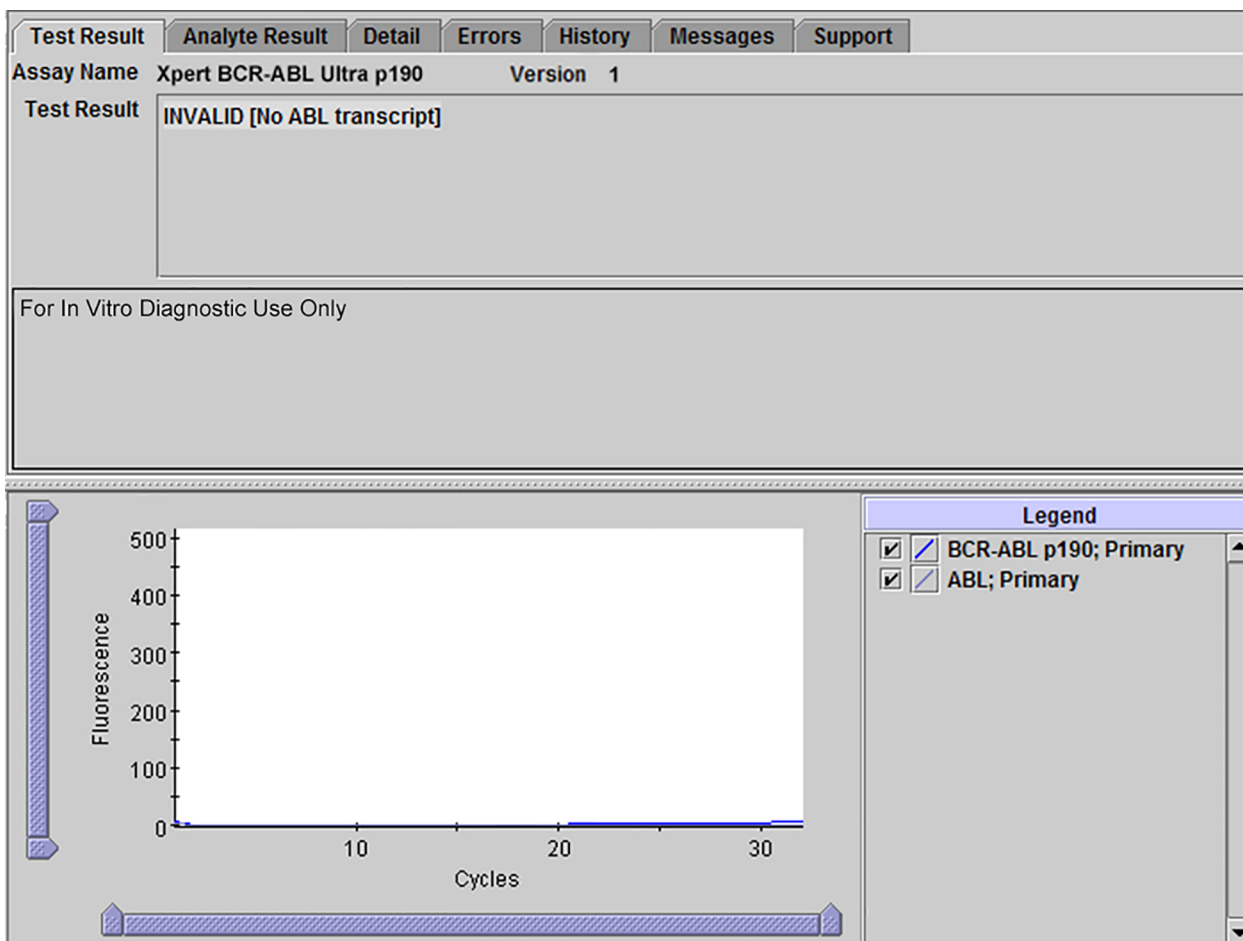
## 14.5 NEGALIOJANTIS [nėra ABL transkripto] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 neaptiktas su ABL Ct verte lygia „0“.

Kai BCR-ABL p190 aptiktas arba neaptiktas, GeneXpert programinė įranga pirmiausia ieško ABL Ct, kad patvirtintų, ar ABL Ct yra mažesnis arba lygus „18“, jog užtikrintų, kad yra „Pakankamas ABL transkriptas (Sufficient ABL transcript)“. Žr. Skirsnis 16, „Trikčių šalinimo vadovas“.

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

**Rezultatas:** **NEGALIOJANTIS [nėra ABL transkripto] (INVALID [No ABL transcript])**. Žr. pav. 6.



pav. 6. GeneXpert Dx langas „Peržiūrėti rezultatus“: NEGALIOJANTIS [nėra ABL transkripto] (INVALID [No ABL transcript])

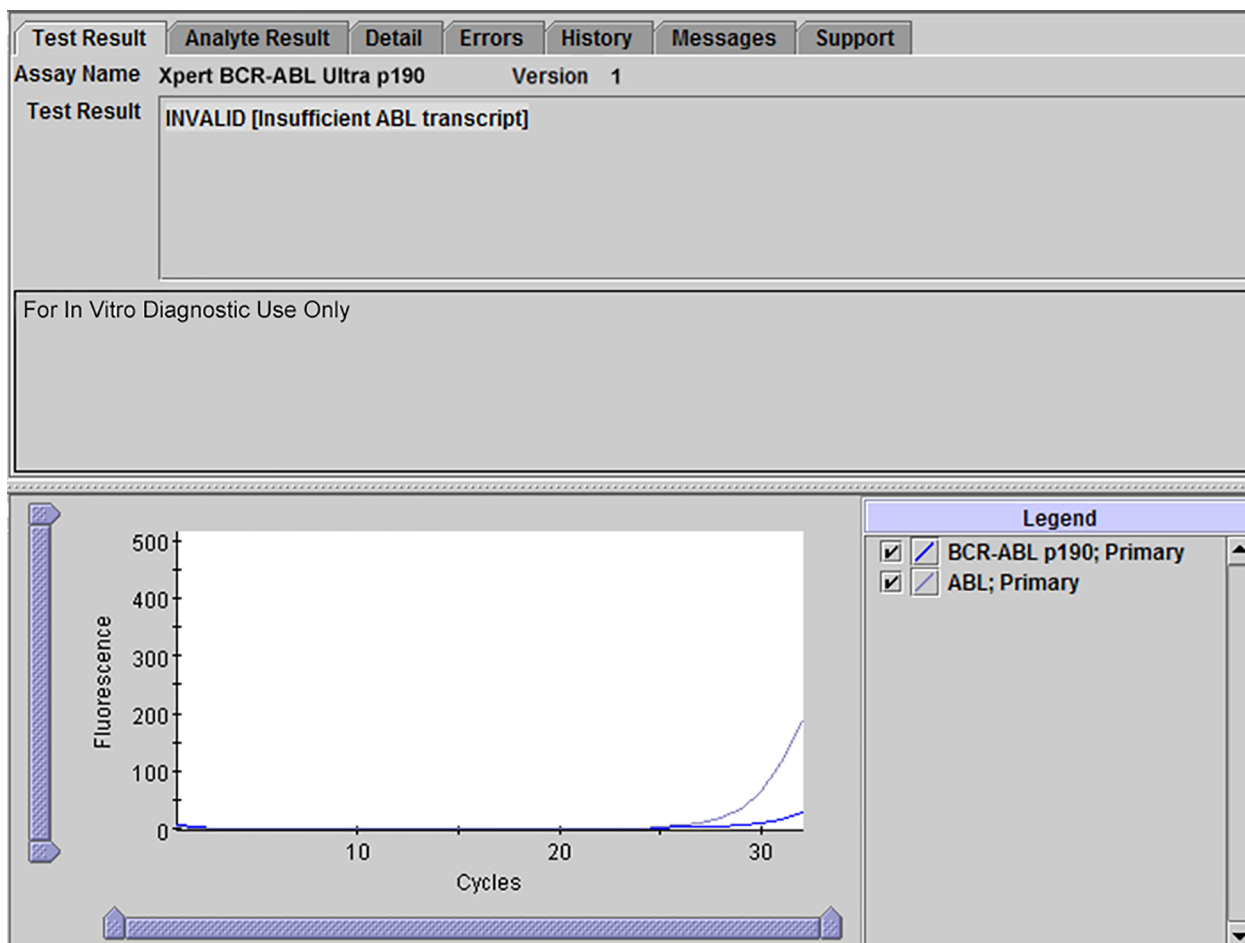
## 14.6 INVALID [Insufficient ABL transcript] (NETINKAMAS [nepakankamas ABL transkriptas])

BCR-ABL p190 nebuvo aptiktas, kai ABL Ct yra didesnis nei „18“.

Kai BCR-ABL p190 aptiktas arba neaptiktas, GeneXpert programinė įranga pirmiausia ieško ABL Ct, kad patvirtintų, ar ABL Ct yra mažesnis arba lygus „18“, jog užtikrintų, kad yra „Sufficient ABL transcript“ (Pakankamas ABL transkriptas). Žr. Skirsnis 16, „Trikčių šalinimo vadovas“.

**Pavyzdys:** BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 yra daugiau nei „18“.

**Rezultatas:** **INVALID [Insufficient ABL transcript]** (NEGALIOJANTIS [nepakankamas ABL transkriptas]). Žr. pav. 7.



pav. 7. „GeneXpert Dx“ langas „Results Window“ (Peržiūrėti rezultatus): **INVALID [Insufficient ABL transcript]** (NETINKAMAS [nepakankamas ABL transkriptas])

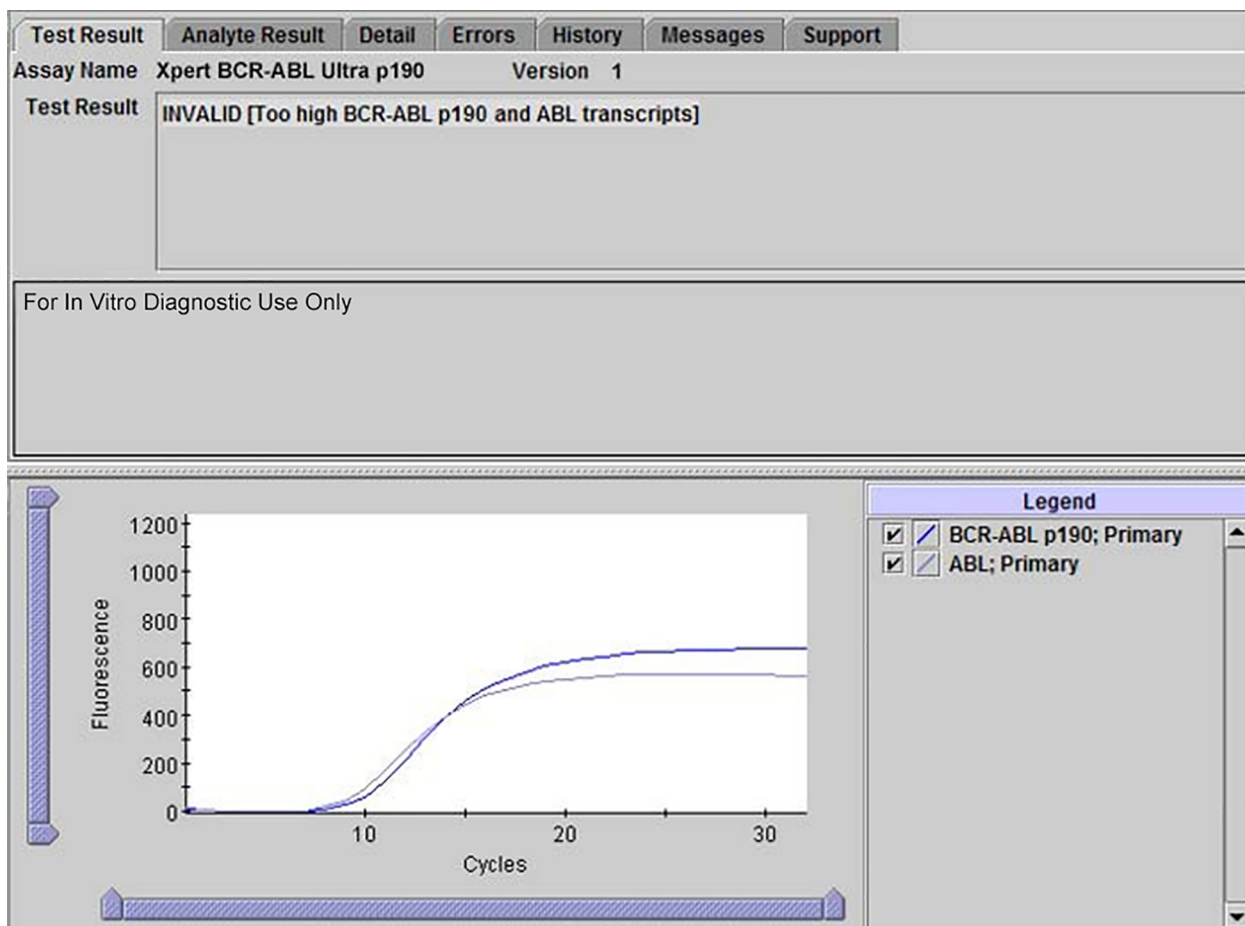
## 14.7 NEGALIOJANTIS [per daug BCR-ABL p190 ir ABL transkriptų] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 aptikta ir su BCR-ABL p190, ir su ABL Ct vertėmis, mažesnėmis už „8“.

Kai BCR-ABL p190 aptiktas arba neaptiktas, GeneXpert programinė įranga pirmiausia ieško ABL Ct, kad patvirtintų, ar ABL Ct yra mažesnis arba lygus „18“, jog užtikrintų, kad yra „Pakankamas ABL transkriptas (Sufficient ABL transcript)“. Žr. Skirsnis 16, „Trikčių šalinimo vadovas“.

**Pavyzdys:** BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 yra mažiau nei „8“.

**Rezultatas:** **NEGALIOJANTIS [per daug BCR-ABL p190 ir ABL transkriptų] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. Žr. pav. 8.



pav. 8. GeneXpert Dx langas „Peržiūrėti rezultatus“: NEGALIOJANTIS [per daug BCR-ABL p190 ir ABL transkriptų] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

## 14.8 ERROR (KLAIDA)

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

pav. 9. „GeneXpert Dx“ langas „Results Window“ (Peržiūrėti rezultatus): ERROR (KLAIDA)

## 15 Apribojimai

- Produktas skirtas tik *in vitro* diagnostikai.
- Tyrimas nėra skirtas naudoti su išoriniais kalibratoriais.
- Tyrimas neskirtas gydymo tirozinkinazių inhibitoriais (TKI) nutraukimui nustatyti ar stebėjimui nutraukus gydymą.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 tyrimo veiksmingumo atlikimas buvo įvertintas taikant tik šiose naudojimo instrukcijose pateiktas procedūras. Šių procedūrų pakeitimai gali pakeisti tyrimo veiksmingumą.
- Šis produktas buvo patvirtintas kraujui, surinktam EDTA mėgintuvėliuose.
- Nenaudokite heparino kaip antikoagulianto, nes jis gali slopinti PGR reakciją.
- Natrio citrato (Na Citrate), leuko-trombo sluoksnio ir kaulų čiulpų mėginių tipai nebuvo patvirtinti.
- Klaidingi tyrimo rezultatai gali kilti dėl netinkamo mėginių paėmimo, tvarkymo, laikymo ar mėginių sumaišymo. Norint išvengti klaidingų rezultatų, būtina griežtai laikytis naudojimo instrukcijų.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 tyrimas skirtas tik aptikti p190 BCR-ABL fuzijos transkriptą e1a2. Galimybė aptikti kitus fuzijos transkriptus nei aprašyta šiose naudojimo instrukcijose nebuvo įvertinta. Tyrimas neaptinka pagrindinių ar mikro atskaitos taškų, mikrolelekcijų ar mutacijų.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 nėra skirtas aptikti e13a2/b2a2 ir e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) ar kitų nedidelių translokacijų, kurios gali būti leukemija sergančio paciento periferinio kraujo mėginyje.
- Kai kurių mėginių, kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičius yra labai didelis (daugiau nei 30 mln. Ląstelių/ml), Xpert BCR-ABL Ultra p190 gali nurodyti **INVALID** (NEGALIOJANTIS) (2 tipo) rezultatus dėl BCR-ABL p190 arba ABL pertekliaus mėginyje. Žr. lentelė 2 dėl papildomos informacijos.
- Kai kurie mėginiai, kurių ABL transkripto kiekis labai mažas arba kurių baltųjų kraujo kūnelių kiekis mažesnis nei 150 000 ląstelių/ml, gali būti nurodyti kaip **INVALID** (NETINKAMAS) (1 tipas). Nenustatytas rezultatas neatmeta, kad paciento kraujyje yra labai mažai leukeminių ląstelių.
- LML p230 transkriptas su e19a2 mikro atskaitos tašku gali nurodyti teigiamą BCR-ABL rezultatą, mažesnę už tyrimo AR (0,0065 %), kai tiriama esant dideliame tiksliniam lygiui (> 3,52 log virš AR).

- Mutacijos ar polimorfizmai pradmenis arba zondą rišančiuose regionuose gali turėti įtakos naujų ar nežinomų variantų aptikimui ir gali sukelti klaidingai neigiamą rezultatą.
- Kai kurie pacientai, kurių BCR-ABL1 transkripto lygis yra labai mažas (t.y., mažesnis nei AR 0,0065 %), gali būti nurodyti kaip **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]** (BCR-ABL p190 NEAPTİKTA [pakanka ABL transkripto]). Taigi, neaptiktas rezultatas neatmeta, kad paciento kraujyje yra mažai leukeminių ląstelių.
- Tyrimas patvirtintas naudoti su GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

## 16 Trikčių šalinimo vadovas

I lentelė 2. Trikčių šalinimo vadovas

| Tyrimo rezultatas                                                  | Galimos priežastys                                                                                                                                                                                                  | Patarimai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NEGALIOJANTIS (INVALID)</b>                                     | 1 tipas: Endogeninės kontrolės ABL klaida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prasta mėginio kokybė</li> <li>• AT-PGR slopinimas</li> <li>• Jei ABL Ct &gt; 18, ir (arba) baigties taškas &lt; 200</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patikrinkite mėginio kokybę (pvz., viršytas mėginio saugojimo reikalavimas, įskaitant laiką ir temperatūrą).</li> <li>• Pakartokite tyrimą su originaliu mėginiu (jei yra) arba iš išsaugoto lizato ir naujos kasetės, vadovaudamiesi procedūra, kaip aprašyta Skirsnis 17.1, „Pakartotinio tyrimo procedūra dėl KLAIDA (ERROR) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (1 tipas)“.</li> </ul> |
|                                                                    | 2 tipas: BCR-ABL transkripto lygio negalima nustatyti dėl mėginio, kuriame yra BCR-ABL p190 ir (arba) ABL transkriptų pertekliaus (Ct < 8)                                                                          | Pakartokite tyrimą su originaliu mėginiu (jei yra) arba iš išsaugoto lizato ir naujos kasetės, vadovaudamiesi procedūra, kaip aprašyta Skirsnis 17.2, „Pakartotinio tyrimo procedūra, kai yra KLAIDA (ERROR) (Kodas 2008) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (2 tipas)“.                                                                                                                                                           |
| <b>KLAIDA (ERROR) (kodas 2008)</b>                                 | Slėgis viršija ribą (2008 klaidos pranešimas)                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patikrinkite mėginio kokybę</li> <li>• Patikrinkite, ar stipriai nepadidėjęs BKK skaičius</li> <li>• Pakartokite tyrimą su originaliu mėginiu (jei yra) arba iš išsaugoto lizato ir naujos kasetės, vadovaudamiesi procedūra, kaip aprašyta Skirsnis 17.2, „Pakartotinio tyrimo procedūra, kai yra KLAIDA (ERROR) (Kodas 2008) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (2 tipas)“.</li> </ul>  |
| <b>KLAIDA (ERROR) (Kodas 5006, 5007, 5008 ir 5009<sup>a</sup>)</b> | Nepavyko patikrinti zondo                                                                                                                                                                                           | Pakartokite tyrimą su originaliu mėginiu (jei yra) arba iš išsaugoto lizato ir naujos kasetės, vadovaudamiesi procedūra, kaip aprašyta Skirsnis 17.1, „Pakartotinio tyrimo procedūra dėl KLAIDA (ERROR) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (1 tipas)“.                                                                                                                                                                             |
| <b>REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</b>                                  | Duomenų rinkimo klaida. Pavyzdžiui, operatorius sustabdė vykstantį tyrimą arba įvyko elektros maitinimo gedimas.                                                                                                    | Pakartokite tyrimą su originaliu mėginiu (jei yra) arba iš išsaugoto lizato ir naujos kasetės, vadovaudamiesi procedūra, kaip aprašyta Skirsnis 17.1, „Pakartotinio tyrimo procedūra dėl KLAIDA (ERROR) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (1 tipas)“.                                                                                                                                                                             |

<sup>a</sup> Tai nėra baigtinis KLAIDŲ (ERROR) kodų sąrašas.

## 17 Pakartotiniai tyrimai

### 17.1 Pakartotinio tyrimo procedūra, kai yra KLAIDA (ERROR) arba NETINKAMAS (INVALID) (1 tipas)

Pakartotinai ištirkite mėginius, kurių rezultatai yra **KLAIDA (ERROR)** ar **NEGALIOJANTIS (INVALID)**, nes ABL ciklo slenkstis (Ct) viršija didžiausią galiojančią Ct ribą (Ct >18) arba baigties taškas yra žemiau slenkščio nustatymo (<200). Taip pat žr. lentelė 2.

1. Išmatuokite kraujo mėginio tūrį:

- Jei yra *pakankamas* kraujo mėginio tūris, pakartokite tyrimą iš pradinio kraujo mėginio paėmimo mėgintuvėlio, atlikdami procedūrą, aprašytą Skirsnis 11.2.1.

-ARBA-

- Jei yra *nepakankamas* kraujo mėginio tūris, pakartotinis tyrimas gali būti atliekamas su išsaugotu lizatu nuo Skirsnis 11.2.1 12 veiksmo.
  - a. Jei išsaugotas lizatas iš Skirsnis 11.2.1 12 veiksmo yra laikomas užšaldytas, prieš naudojimą atšildykite iki kambario temperatūros.
  - b. Įsitikinkite, kad lizatas gerai sumaišytas, 10 sekundžių nuolat maišydami mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu ir palikite 3 minutėms, kad burbuliukai nusistovėtų. Imkitės 2 veiksmo.

2. Perkelkite 1 ml išsaugoto lizato į naują 50 ml kūginį mėgintuvėlį.

3. Į naują kūginį mėgintuvėlį, kuriame yra lizatas, įpilkite 1,5 ml lizės reagento (LR).

4. Atlikite 14–17 veiksmus iš Skirsnis 11.2.1, kad pasidarytumėte galutinį lizatą.

5. Atidarykite kasetę pakeldami kasetės dangtelį ir perkelkite visą plovimo reagento (1) ampulės turinį į plovimo reagento kamerą (su maža anga). Žr. pav. 1.

6. Pipete supilkite visą paruošto mėginio turinį į mėginio kamerą (didelė anga), žr. pav. 1.

7. Uždarykite kasetės dangtelį. Pradėkite tyrimą (žr. Skirsnis 11.4).

### 17.2 Pakartotinio tyrimo procedūra, kai yra KLAIDA (ERROR) (kodas 2008) arba NEGALIOJANTIS (INVALID) (2 tipas)

Pakartotinai ištirkite mėginius su BCR-ABL ir (arba) ABL transkriptų lygiais, esančiais žemiau galiojančių minimaliai Ct ribinei vertei (Ct <8) ir (arba) kai viršijama slėgio riba. Taip pat žr. lentelė 2.

1. Į naujo 50 ml kūginio mėgintuvėlio dugną įpilkite 100 µl PK (proteinazės K).

2. Išmatuokite kraujo mėginio tūrį:

- Jei yra *pakankamas* kraujo mėginio tūris, pakartokite tyrimą iš pradinio kraujo mėginio surinkimo mėgintuvėlio. Užtikrinkite, kad kraujo mėginys būtų gerai sumaišytas, prieš pat pipetuoiant apversdami kraujo paėmimo mėgintuvėlį 8 kartus. Imkitės 3 veiksmo.

-ARBA-

- Jei yra *nepakankamas* kraujo mėginio tūris, pakartotinis tyrimas gali būti atliekamas su išsaugotu lizatu nuo Skirsnis 11.2.1 12 veiksmo.

- a. Jei išsaugotas lizatas iš Skirsnis 11.2.1 12 veiksmo yra laikomas užšaldytas, prieš naudojimą atšildykite iki kambario temperatūros. Jei naudojamas atšaldytas lizatas, prieš naudojimą leiskite atšilti iki kambario temperatūros.

- b. Įsitikinkite, kad lizatas gerai sumaišytas, 10 sekundžių nuolat maišydami mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu ir palikite 3 minutėms, kad burbuliukai nusistovėtų. Imkitės 3 veiksmo.

3. Į mėgintuvėlį, kuriame jau yra proteinazės K, įpilkite 50 µl pradinio kraujo mėginio, jei yra, arba 80 µl išsaugoto lizato iš Skirsnis 11.2.1 12 veiksmo.

4. Nepertraukiamai 3 sekundes maišykite mėginį sukuriniu maišytuvu maksimaliu nustatymu.

5. Inkubuokite kambario temperatūroje 1 minutę.

6. Atlikite 6–13 veiksmus iš Skirsnis 11.2.2, kad pasidarytumėte galutinį lizatą.

7. Atidarykite kasetę pakeldami kasetės dangtelį ir perkelkite visą plovimo reagento (1) ampulės turinį į plovimo reagento kamerą (su maža anga). Žr. pav. 1.

8. Pipete supilkite visą paruošto mėginio turinį į mėginio kamerą (didelė anga). Žr. pav. 1.

9. Uždarykite kasetės dangtelį. Pradėkite tyrimą (žr. Skirsnis 11.4).

## 18 Numatytos vertės

Xpert BCR-ABL Ultra p190 diapazonas apima pagrindinius klinikinio sprendimo taškus stebint LML ir ŪLL. Numatytos vertės išreiškiamos procentais BCR-ABL p190 mRNR (e1a2) ir ABL mRNR santykiu ir svyruoja nuo 0,0065% iki 25%. Matavimai žemiau šio diapazono nurodomi kaip neaptikti arba mažesni už aptikimo ribą (AR). Matavimai, viršijantys šį diapazoną, nurodomi kaip viršijantys kiekybinio įvertinimo ribą (KIR). Žr. Skirsnis 14 norėdami gauti daugiau informacijos.

## 19 Klinikinis veiksmingumas

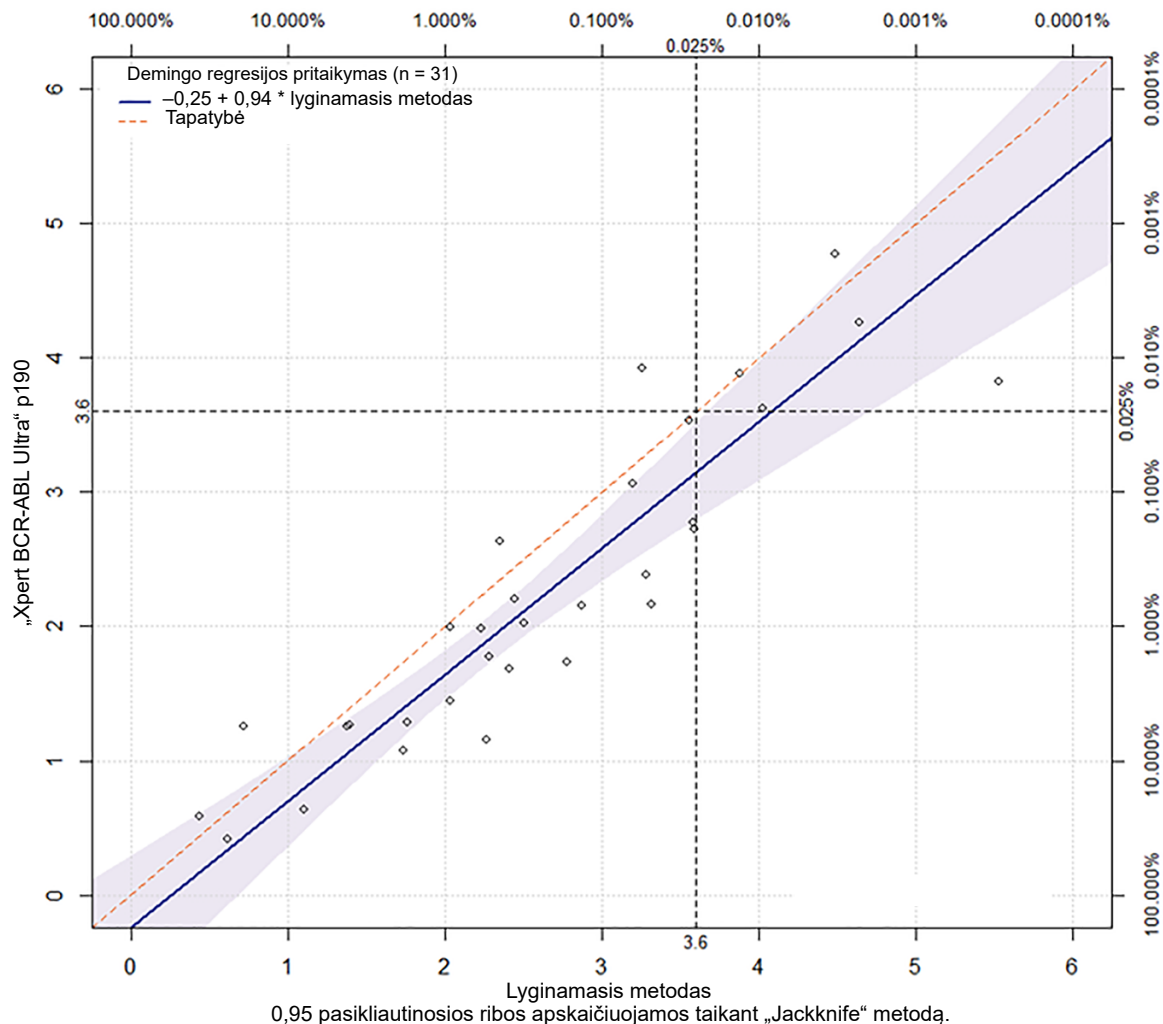
Klinikinis „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimo veiksmingumas buvo įvertintas trijose JAV institucijose kaip kelių centrų klinikinio tyrimo dalis. Tyrimas buvo atliktas naudojant perspektyviai paimtus EDTA periferinio kraujo (PK) mėginius iš pacientų, sergančių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) ir lėtine mieloidine leukemija (LML), per visą gydymo stebėjimo laikotarpį. Be to, į tyrimą buvo įtraukti likę mėginiai, saugomi kaip šaldyti klinikiniai lizatai, pagaminti iš EDTA PK iš tos pačios pacientų populiacijos. „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimo veiksmingumas buvo lyginamas su molekulinio testu, kuriuo aptinkami ir kiekybiškai įvertinami mRNR transkriptai p190 [t(9;22)(q34;q11)] teigiamiems LML ir ŪLL pacientams, kurie ekspresuoja e1a2 tipo BCR-ABL1 fuzijos transkriptą, ir naudoja ABL kaip endogeninės kontrolės mRNR transkriptą.

Iš viso į šį tyrimą buvo įtraukti 47 mėginiai. Iš šių 47 mėginių, 9 RNR išeiga buvo <100 ng/ml ir jie nebuvo įtraukti į analizę. Iš viso buvo neįtraukti 9 mėginiai, o galutiniam duomenų rinkinyje liko 38 mėginiai. Svarbu pažymėti, kad visi 9 mėginiai, kurie buvo neįtraukti, davė galiojančius „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimo rezultatus.

Buvo renkamas amžius ir lytis į šį tyrimą įtrauktiems 38 mėginiams. Mėginiai buvo paimti iš 25 vyrų (65,8 %) ir 13 moterų (34,2 %). Visi mėginiai buvo paimti iš 20–88 metų amžiaus pacientų, vidutiniškai 54,5 metų. Dvidešimt trys (61 %) mėginiai buvo paimti iš pacientų, kuriems diagnozuota ŪLL, ir 15 (39 %) mėginių iš pacientų, kuriems diagnozuota LML.

Iš 38 tinkamų mėginių, septyni (7) mėginiai buvo pašalinti iš Demingo regresijos, nes jie buvo neigiami bent vienam iš tyrimų. Į Demingo regresijos analizę buvo įtrauktas trisdešimt vienas mėginys abiejų tyrimų kiekybiniuose diapazonuose.

Procentinio santykio (PS) rezultatų Demingo regresinė analizė rodo gerą koreliaciją tarp „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ ir lyginamojo metodo matavimų PS matavimo požiūriu. Atkarpa buvo 0,01, o nuolydis - 1,08; abu atitiko priimtino kriterijus. Pirsono r buvo 0,814. Logartiminė redukcija (LR) buvo atlikta siekiant normalizuoti PS duomenų pasiskirstymą. Atlikta Demingo regresinė analizė naudojant LR matavimus ir pateikta pav. 10 žemiau.



pav. 10. Demingo regresija LR

pav. 10 rodo didelę koreliaciją tarp „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ ir lyginamųjų metodų LR matavimams. Demingo regresijos nuolydis yra 0,94, o atkarpa -0,25. LR reikšmių Demingo regresijos rezultatai taip pat atitiko atkarpos ir nuolydžio priimtumo kriterijus. Bendra koreliacija (Pirsono)  $r=0,904$  buvo didelė.

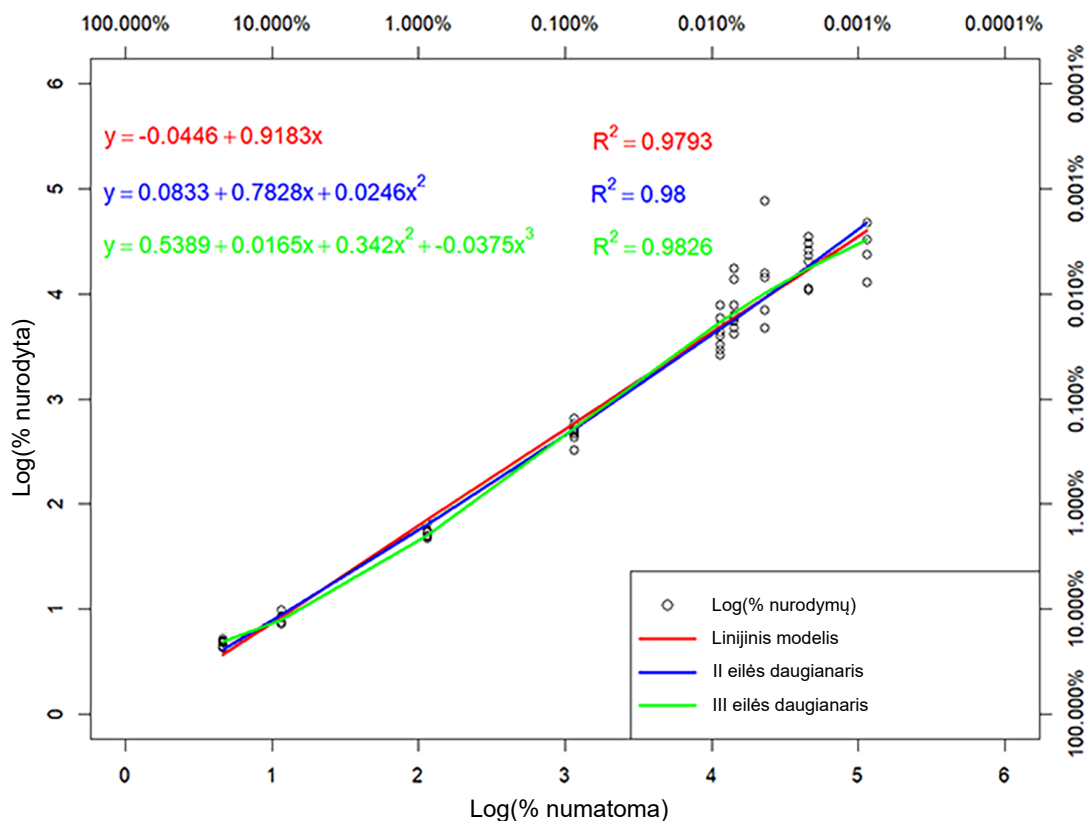
Teigiamas prognozuojamas 0,01 procentinis šališkumas (LR: -0,39) ir pasiskirstymas nurodo, kad daugumos mėginių „Xpert“ tyrimas matuoja didesnę p190 transkripto koncentraciją, palyginti su lyginamuoju metodu. „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimas parodė didelę 0,904 koreliaciją su lyginamuoju metodu ir turėjo mažą šališkumą, naudojant LR matavimus. Šiame tyrime nustatytas nenustatytų rezultatų rodiklis buvo 0 %, o priimtumo kriterijai, kai neaiškių rezultatų  $\leq 5$  %, taip pat buvo įvykdyti. „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimas parodė priimtina suderinamumą su lyginamuoju metodu, kaip rodo nuolydis ir atkarpa Demingo regresijos analizėje.

## 20 Analitinis veiksmingumas

### 20.1 Tiesiškumas / dinaminis diapazonas

Tiesiškumas buvo įvertintas pagal mažąjį atskaitos tašką e1a2, naudojant bendrą RNR iš ŪLL SUP-B15 ląstelių linijos. Bendra RNR iš BCR-ABL p190 transkripto buvo praskiesta foniniu lizatu, paruoštu iš ŪLL neigiamo klinikinio mėginio, kad būtų pasiektas tikslinis intervalas nuo ~25 % iki 0,001 % (LR [logaritminė redukcija] nuo 0,60 iki LR5). Skydelio elementų nariai, įskaitant neigiamą lygį, buvo tirti dviem tyrimo rinkinių partijomis, pakartojimais po 4 kiekvienoje rinkinio partijoje.

Tyrimas ir statistinė analizė buvo atlikta pagal CLSI EP06-A. Pirmos, antros ir trečios eilės daugianariams buvo atlikta tiesinės regresijos analizė. e1a2 atskaitos taško rezultatas buvo laikomas tiesiniu, jei daugianario regresijos koeficientai buvo nereikšmingi ( $p$  reikšmės  $> 0,05$ ). Tiesinės regresijos kreivė parodyta pav. 11 žemiau.



pav. 11. Atskaitos taško transkripto e1a2 tiesinės regresijos kreivės

Apskaičiuotos regresijos atkarpos, nuolydžiai ir  $R^2$  reikšmės iš tiesinio modelio parodytos lentelė 3.

lentelė 3. Regresijos koeficientai iš tiesinio modelio

| Atskaitos taškas | Atkarpa | Nuolydis | $R^2$  |
|------------------|---------|----------|--------|
| e1a2             | -0,0561 | 0,9248   | 0,9811 |

Visi duomenys patvirtina tiesiškumo stebėjimą nuo ~25 %/LR 0,60 iki 0,001 %/LR5, kai didžiausias SN yra 0,26. Nurodomas diapazonas apima nuo tiesiškumo ribų 25 %/LR0,6 iki KIR ties 0,0065 %/LR4,19.

## 20.2 Analitinis jautrumas (aptikimo riba, kiekybinio įvertinimo riba, tuščio mėginio riba)

Aptikimo riba (AR) buvo įvertinta e1a2 atskaitos taškui tiriant ŪLL teigiamų klinikinių mėginių serijinius praskiedimus [ $>10\%$ ]. Duomenys tarp praskiedimų buvo surinkti ir AR įvertinta naudojant probito regresijos analizę. Gauta analizė parodė, kad e1a2 atskaitos taško AR yra 0,0070 %.

AR buvo patikrinta pritaikant nparametrinį metodą, aprašytą CLSI rekomendaciniame dokumente EP17-A2 (lentelė 4). Trys unikalūs ŪLL teigiami mėginiai, atitinkantys e1a2 atskaitos tašką, buvo praskiesti iki tikslinio 0,0065 % lygio. 4 operatoriai ištyrė du šimtus penkiolika pakartojimų 3 tyrimo rinkinių partijose per 3 dienas.

lentelė 4. Patvirtinta aptikimo riba, %

| Atskaitos taškas | Teigiamų skaičius / Pakartojimai | % teigiamų | Vidutinis % santykis |
|------------------|----------------------------------|------------|----------------------|
| e1a2             | 206 / 215                        | 96,0 %     | 0,0065 %             |

„Xpert BCR-ABL Ultra p190“ AR skirta e1a2 yra 0,0065 %.

Kiekybinio įvertinimo riba (KIR) buvo įvertinta pagal duomenis, gautus iš AR ir tiesiškumo tyrimų. Vidutinis ir standartinis procentinis BCR-ABL p190/ABL verčių nuokrypis buvo apskaičiuotas pakartojimais, atitinkančiais AR arba didesniais, kai teigiamumas didesnis arba lygus 95 %. KIR nurodoma kaip minimalus procentinis BCR-ABL p190/ABL rezultatas, kurį galima patikimai kiekybiškai įvertinti, atitinkant tikslumo poreikį aptikti e1a2 transkriptą, kurios teigiamumas yra didesnis nei arba lygus 95 %, su logaritminės redukcijos (LR) standartiniu nuokrypiu.  $\leq 0,36$  LR. Tyrimo KIR yra ribojama tyrimo AR; todėl KIR buvo nustatyta lygi AR, 0,0065 %. Rezultatai taip pat buvo įvertinti pagal standartinio nuokrypio (SN)  $\leq 0,36$  LR priimtumo kriterijus ir atitiko priimtumo kriterijus.

Tuščios mėginio ribos (TMR) tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti didžiausią procentinį BCR-ABL p190/ABL santykį, kuris gali būti aptiktas  $\geq 95$  % p190-neigiamų visos sudėties EDTA kraujo mėginių. Tyrimo TMR buvo nustatyta iš 387 tikslų duomenų taškų atliekant necenzūruotą neparametrinę analizę, kaip aprašyta CLSI EP17-A2, siekiant įvertinti TMR nuo 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

## 20.3 Analitinis specifiškumas

„Xpert BCR-ABL Ultra“ p190 analitinis specifiškumas buvo įvertintas tiriant EDTA visos sudėties kraujo mėginius, paimtus iš dvidešimties (20) sveikų donorų (ne lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) ir ne ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL)). Kiekvienas mėginys buvo tirtas keturiais egzemplioriais.

Viename iš 80 pasikartojimų buvo aptiktas BCR-ABL p190 signalas, taip pademonstruojant 98,8% „Xpert BCR-ABL Ultra“ p190 tyrimo analitinį specifiškumą BCR-ABL p190 transkriptui.

## 20.4 Pernešamas užkrėtimas

Buvo atliktas tyrimas, siekiant parodyti, kad vienkartinės, atskiros GeneXpert kasetės apsaugo nuo pernešamo užkrėtimo iš kasečių, vykdomų nuosekliai tame pačiame modulyje. Norėdami tai įrodyti, neigiami mėginiai buvo vykdomi po labai teigiamų mėginių tame pačiame GeneXpert modulyje. Šį tyrimą sudarė **NEIGIAMO (NEGATIVE)** EDTA normalaus mėginio (ŪLL neigiamo kraujo) apdorojimas tame pačiame GeneXpert modulyje iškart po labai **TEIGIAMO (POSITIVE)** mėginio (imituojant ŪLL teigiamą kraują) su SUP-B15 ląstelėmis, pridėtomis į ŪLL neigiamą kraują, kad išeiga būtų  $\geq 10\%$ . Testavimo schema buvo pakartota 10 kartų kiekvienam mėginiui, pradedant ir baigiant neigiamu, dviejuose GeneXpert moduluose, taip gaunant kiekviename modulyje po 21 neigiamą ir 20 teigiamų. Visi dvidešimt BCR-ABL p190 teigiamų mėginių buvo teisingai nurodyti kaip **BCR-ABL p190 APTIKTA [#.###] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.###])**, tuo tarpu visi dvidešimt vienas BCR-ABL p190 neigiamų mėginių buvo teisingai nurodyti kaip **BCR-ABL p190 NEAPTIKTA [pakankamas ABL transkriptas] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

## 20.5 Galimai trukdančios medžiagos

Šis tyrimas įvertino penkias medžiagas, kurios gali būti EDTA visos sudėties kraujo mėginiuose, galėjusių trukdyti atlikti „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimą. Ištirti junginiai ir lygiai (žr. lentelė 5) buvo pagrįsti CLSI dokumento EP07-A2 nurodymais. Trukdančios medžiagos buvo tiriamos ŪLL EDTA visos sudėties kraujo mėginių fone, sukurtų naudojant ŪLL SUP-B15 ląsteles, atstovaujančias tris lygius su penkiais mėginiais kiekviename lygyje:  $> 1$  %, 0,1–0,02 % ir neigiamas. Tyrimo kontrolę sudarė SUP-B15 ląstelės EDTA visos sudėties kraujyje atitinkamu BCR-ABL p190 transkripto lygiu be trukdančios medžiagos. Kiekvienas ŪLL mėginys buvo ištirtas nesant ir esant penkiems atskiriems trukdžiams po 4 pakartojimus kiekvienai sąlygai.

Medžiaga buvo laikoma netrukdančia, jei jai esant nustatytas vidutinis procentinis santykis buvo 3 kartus mažesnis nei kontrolinės medžiagos.

Kliniškai reikšmingo slopinamojo poveikio „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimui nepastebėta naudojant nė viena iš šiame tyrime vertintų trukdančių medžiagų. Nors tam tikromis tirtomis sąlygomis buvo pastebėtas tam tikras kintamumas ir statistiškai reikšmingi skirtumai (p reikšmė  $< 0,05$ ), nurodomi tyrimo ir kontrolės sąlygų procentiniai santykiai buvo priimtinos 3 kartų ribose.

lentelė 5. Ištirtos galimai trukdančios medžiagos naudojant „Xpert BCR-ABL Ultra p190“

| Trukdančios medžiagos            | Ištirta koncentracija |
|----------------------------------|-----------------------|
| Nekonjuguotas bilirubinas        | 20 mg/dl              |
| Cholesterolis, bendras           | 500 mg/dl             |
| Trigliceridai, iš viso (lipidai) | 3000 mg/dl            |
| Heparinas                        | 3500 V/l              |
| EDTA (trumpo trukimo)            | 900 mg/dl             |

## 21 Atkuriamumas ir tikslumas

„Xpert BCR-ABL Ultra p190“ tyrimo atkuriamumas ir tikslumas buvo įvertintas atliekant daugiacentrį tyrimą pagal CLSI EP05-A3, „Kiekybinių matavimo metodų tikslumo atlikimo įvertinimas; Patvirtintos gairės“ ir CLSI EP15-A3, „Naudotojo patikrinimas dėl tikslumo ir teisingumo, patvirtintos gairės“.

lentelė 6 parodys penkių mėginių, kurie buvo paruošti ir įtraukti į šį tyrimą, skydelis.

lentelė 6. Atkuriamumo skydelis, skirtas „Xpert BCR-ABL Ultra p190“

| Mėgino Nr. | Skydelio aprašymas     | Aptiktas BCR-ABL p190/ABL lygis (procentinis santykis) |
|------------|------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1          | LR1: e1a2              | ~10 %                                                  |
| 2          | LR2: e1a2              | ~1 %                                                   |
| 3          | LR3: e1a2              | ~0,1 %                                                 |
| 4          | LR3.7: e1a2            | ~0,02 %                                                |
| 5          | „Negative“ (Neigiamas) | „Not Detected“ (Neaptikta)                             |

Kiekvienas iš penkių skydelių elementų buvo tirtas dviem egzemplioriais du kartus per dieną šešias skirtingas dienas dviejų skirtingų operatorių trijuose skirtinguose centruose. Buvo panaudotos trys „Xpert BCR-ABL Ultra p190“ rinkinių partijos, o kiekvienas operatorius atliko tyrimus su viena partija (3 centrai x 2 operatoriai x 3 partijos x 2 dienos (2 dienos tyrimo kiekvienai kasetės partijai) x 2 vykdymai x 2 pakartojimai = 144 pakartojimai/skydelio elementui).

lentelė 7. Standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas (VK) su procentiniu santykiu (PS)

| Grupės elementas               | N                | Vidurkis | Centras |        | Op   |        | Partija |        | Diena |        | Vykdymas |        | Tyrimas |        | Iš viso |        |
|--------------------------------|------------------|----------|---------|--------|------|--------|---------|--------|-------|--------|----------|--------|---------|--------|---------|--------|
|                                |                  |          | SN      | VK (%) | SN   | VK (%) | SN      | VK (%) | SN    | VK (%) | SN       | VK (%) | SN      | VK (%) | SN      | VK (%) |
| LR1: e1a2 (~10 % santykis)     | 144              | 14,04    | 0,20    | 1,44   | 0,00 | 0,00   | 3,14    | 22,35  | 0,55  | 3,94   | 0,00     | 0,00   | 1,63    | 11,60  | 3,58    | 25,53  |
| LR2: e1a2 (~1 % santykis)      | 144              | 1,65     | 0,14    | 8,58   | 0,00 | 0,00   | 0,61    | 36,80  | 0,00  | 0,00   | 0,00     | 0,00   | 0,32    | 19,35  | 0,70    | 42,45  |
| LR3: e1a2 (~0,1 % santykis)    | 144              | 0,16     | 0,01    | 6,15   | 0,00 | 0,00   | 0,08    | 50,18  | 0,01  | 5,26   | 0,00     | 0,00   | 0,04    | 24,42  | 0,09    | 56,39  |
| LR3.7: e1a2 (~0,02 % santykis) | 143 <sup>a</sup> | 0,03     | 0,00    | 6,60   | 0,00 | 0,00   | 0,02    | 62,48  | 0,00  | 11,43  | 0,00     | 0,00   | 0,01    | 43,56  | 0,02    | 77,30  |

<sup>a</sup> Vieno mėginio tyrimo ir pakartotinio tyrimo rezultatas buvo nenustatytas.

Bendras procentinio santykio kiekybinių verčių pateikimo variacijos koeficientas (VK %) svyravo nuo 25,53 iki 77,30 teigiamiems mėginiams. PS verčių pateikimo dispersijos komponentas neviršijo 50 % bendros šių veiksmų tyrimo dispersijos: Iš centro į centrą, nuo operatorius iki operatoriaus, nuo dienos iki dienos, ir nuo vykdymo iki vykdymo. Vidutinės PS kiekybinės vertės dispersijos analizė davė panašius rezultatus.

lentelė 8. Logaritminės redukcijos (LR) standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas (VK)

| Grupės elementas                | N                | Vidurkis | Centras |        | Op   |        | Partija |        | Diena |        | Vykdymas |        | Tyrimas |        | Iš viso |        |
|---------------------------------|------------------|----------|---------|--------|------|--------|---------|--------|-------|--------|----------|--------|---------|--------|---------|--------|
|                                 |                  |          | SN      | VK (%) | SN   | VK (%) | SN      | VK (%) | SN    | VK (%) | SN       | VK (%) | SN      | VK (%) | SN      | VK (%) |
| LR1: e1a2 (~10 % santykis)      | 144              | 0,86     | 0,01    | 1,47   | 0,00 | 0,00   | 0,10    | 11,17  | 0,02  | 2,53   | 0,00     | 0,00   | 0,05    | 5,87   | 0,11    | 26,17  |
| LR 2: e1a2 (~1 % santykis)      | 144              | 1,81     | 0,03    | 1,93   | 0,00 | 0,00   | 0,15    | 8,48   | 0,00  | 0,00   | 0,00     | 0,00   | 0,07    | 3,64   | 0,17    | 40,75  |
| LR 3: e1a2 (~0,1 % santykis)    | 144              | 2,84     | 0,03    | 1,06   | 0,00 | 0,00   | 0,22    | 7,60   | 0,01  | 0,51   | 0,00     | 0,00   | 0,09    | 3,34   | 0,24    | 59,16  |
| LR 3.7: e1a2 (~0,02 % santykis) | 143 <sup>a</sup> | 3,66     | 0,04    | 1,19   | 0,00 | 0,00   | 0,27    | 7,26   | 0,04  | 1,12   | 0,03     | 0,86   | 0,19    | 5,06   | 0,33    | 88,68  |

<sup>a</sup> Vieno mėginio tyrimo ir pakartotinio tyrimo rezultatas buvo nenustatytas.

Bendras LR kiekybinių verčių pateikimo variacijos koeficiento (VK) procentas svyravo nuo 26,17 to 88,68 teigiamiems mėginiams.

## 22 Nuorodos

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet encyclopedia*. August 2007. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=513](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513).
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Dokumentas M29 (žr. naujausią leidimą).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. 2008 m. gruodžio 16 d. EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS REGLAMENTAS (EB) Nr 1272/2008 „Cheminių medžiagų ir mišinių klasifikavimas, ženklavimas ir pakavimas“, pakeičiantis ir panaikinantį direktyvas 67/548/EEC ir 1999/45/EC, ir pakeičiantis Reglamentą (EB) Nr. 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 23 „Cepheid“ būstinių adresai

### Bendrovės būstinė

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

## 24 Techninė pagalba

Prieš susisiekdami su „Cepheid“ techninės pagalbos tarnyba, pasiruoškite šią informaciją:

- Gaminio pavadinimas
- Partijos numeris
- Instrumento serijos numeris
- Klaidų pranešimai (jeigu yra)
- Programinės įrangos versija ir, jei taikoma, kompiuterio techninės priežiūros kodas

### **Jungtinės Amerikos Valstijos**

Telefonas: +1 888 838 3222

El. paštas: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

### **Prancūzija**

Telefonas: +33 563 825 319

El. paštas: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Visų „Cepheid“ techninės pagalbos biurų kontaktinę informaciją galima rasti mūsų svetainėje: [www.cepheid.com/en\\_US/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en_US/support/contact-us).

## 25 Simbolių lentelė

| Simbolis                                                                            | Reikšmė                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    | Katalogo numeris                                |
|    | CE ženklas – Europos atitiktis                  |
|    | <i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė |
|    | Siuntos kodas                                   |
|    | Nenaudoti pakartotinai                          |
|    | Galiojimo pabaigos data                         |
|    | Atsargiai                                       |
|    | Žiūrėti naudojimo instrukciją                   |
|   | Gamintojas                                      |
|  | Gaminimo šalis                                  |
|  | Pakanka <i>n</i> tyrimams vykdyti               |
|  | Kontrolė                                        |
|  | Temperatūros apribojimas                        |
|  | Biologinė rizika                                |
|  | Degūs skysčiai                                  |
|  | Toksinis poveikis reprodukcijai ir organams     |
|  | Igaliotasis atstovas Europos Bendrijoje         |
|  | Igaliotasis atstovas Šveicarijoje               |
|  | Importuotojas                                   |

| Simbolis                  | Reikšmė                                    |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| Country of Origin: Sweden | Kilmės šalis: Švedija                      |
| Country of Origin: USA    | Kilmės šalis: Jungtinės Amerikos Valstijos |



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefonas: + 1 408 541 4191

Faksas: + 1 408 541 4192



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden



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



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



## 26 Pakeitimų istorija

Pakeitimų aprašymas: 302-6673-LT, nuo D iki E red.

| Skirsnis                                             | Pakeitimų aprašas                                                           |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Prekės ženklo, patentų ir autorių teisių pareiškimai | Atnaujinti autorių teisių metai.                                            |
| Pateikiamos medžiagos                                | Paaiškinta baltyminio stabilizatoriaus, naudojamo gaminyje, gyvūninė kilmė. |
| Kokybės kontrolė                                     | Atnaujintas mėginių apdorojimo kontrolės aprašymas.                         |

| Skirsnis                   | Pakeitimų aprašas                                                                                                                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| „Cepheid“ būstinių adresai | Pašalintas Europos būstinės adresas.                                                                                                                           |
| Simbolių lentelė           | Atnaujinti simboliai pagal EN ISO 15223-1:2021, pridėti kilmės šalies simboliai JAV ir Švedijai, ir atnaujintas įgaliotojo atstovo Europos bendrijoje adresas. |