

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Instrucțiuni de utilizare



Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

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®, 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.

© 2022–2026 Cepheid.

Consultați Secțiunea 26, Istoricul revizuirilor pentru o descriere a modificărilor.

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

Utilizare pentru diagnosticare *in vitro*.

1 Denumire brevetată

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

2 Denumire comună sau obișnuită

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Scopul preconizat

3.1 Utilizare preconizată

Testul Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190 este un test de diagnosticare *in vitro* pentru utilizare pe GeneXpert[®] Dx System de la Cepheid pentru cuantificarea transcriptelor ARNm BCR-ABL1 p190 și ABL1 în specimene de sânge periferic ale pacienților diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică (LMC) și cu leucemie limfoblastică acută (LLA) pozitivi pentru Philadelphia (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)], care exprimă transcriptul de fuziune BCR-ABL1 de tip e1a2. Testul utilizează reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă în timp real, automatizată, cantitativă (RT-qPCR) și este destinat să măsoare raportul procentual al ARNm BCR-ABL1 p190 față de ARNm ABL1 la pacienții cu LMC sau LLA pozitivi pentru t(9;22) în timpul monitorizării tratamentului.

Testul nu monitorizează alte transcripțe de fuziune rezultate din t(9;22) și nu este destinat diagnosticării LMC sau LLA.

3.2 Utilizator/Mediu prevăzut

Testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 este destinat pentru a fi utilizat de către utilizatori instruiți într-un mediu de laborator.

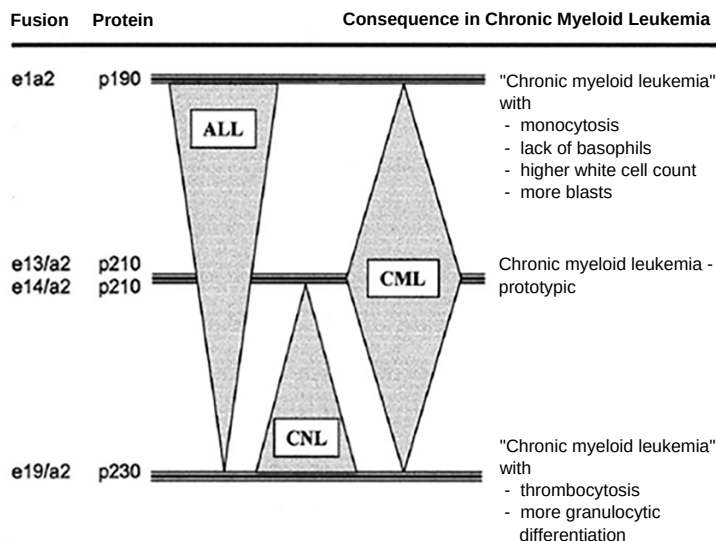
4 Rezumat și explicații

Cromozomul Philadelphia (Ph) este un cromozom scurtat care rezultă din translocția părții 3' a genei ABL de pe cromozomul 9 în partea 5' a genei BCR de pe cromozomul 22. Punctul de rupere în gena ABL este destul de constant, având loc la capătul 5' al exonului a2, în timp ce punctele de rupere ale genei BCR sunt variabile, dar sunt în principal grupate în 3 regiuni diferite (regiuni ale grupării punctelor de rupere sau bcr). În funcție de punctul de rupere de pe cromozomul 22, segmente de dimensiuni diferite sunt unite cu secvențele 3' ale genei ABL. Există puncte de rupere majore (M-bcr), minore (m-bcr) și micro, fiecare dintre acestea ducând la transcripțe de fuziune ARNm de dimensiuni diferite.¹

Cromozomul Ph se observă la mai mult de 95% dintre pacienții cu leucemie mieloidă cronică (LMC) și până la 20–30% dintre adulții cu leucemie limfoblastică acută (ALL), la 5% dintre copiii cu ALL și la 1–2% dintre pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA).¹

În cazul LMC, BCR-ABL p210 este prezent la mai mult de 95% dintre pacienți și se găsește, de asemenea, la aproximativ 30% dintre pacienții cu ALL Ph-pozitivi (Ph+). La restul pacienților cu ALL Ph+ și în cazuri rare de LMC (1–3%), BCR-ABL p190 este prezent. În cazul LMC, BCR-ABL p210 și p190 pot coexista. Ambele proteine de fuziune p210 și p190 demonstrează o activitate crescută a tirozin fosfokinazei în comparație cu proteina normală p145 c-abl.^{1,2}

La pacienții cu ALL Ph+, forma p190 este detectată la aproximativ 80% dintre copii cu LLA Ph+ și la 20–40% dintre adulții cu ALL Ph+.¹ În plus, frecvența cromozomului Ph crește odată cu vârsta, fiind prezent la 10% la vârstele 15–30, 25% la vârstele 40–49 și 20–40% la pacienții cu ALL cu vârsta de peste 50 de ani.³⁻⁵



Leucemia limfoblastică acută (ALL) este o malignitate hematologică în care există o acumulare de leucocite (WBC) imature slab diferențiate, limfoblaști, în măduva osoasă, sânge și alte țesuturi. ALL este clasificată ca un cancer rar (boală orfană numărul ORPHA:513; GARD 522) cu o prevalență de 1,7/100.000. În Statele Unite ale Americii, ALL este cel mai frecvent cancer la copii de la naștere până la vârsta de 15 ani, reprezentând 75% dintre toate cazurile de leucemie infantilă.^{6, 7}

Prezența cromozomului Ph la pacienții cu ALL după consolidare este un predictor semnificativ de recidivare și se recomandă monitorizarea. Cu acestea, în prezent, nu există linii directe stabilite care să definească frecvența de monitorizare a pacienților cu ALL folosind măsurători ale transcriptului BCR-ABL p190 pentru detectarea bolii reziduale minime (BRM). Orientările NCCN au intervale temporale definitive pentru monitorizarea BCR-ABL p210 la pacienții cu CML, astfel încât măsurarea BCR-ABL p190 pentru a monitoriza ALL se face cu frecvențe similare.⁵

Leucemia mieloidă cronică (CML) se caracterizează prin prezența cromozomului Ph, > 95% dintre cazuri fiind asociate cu BCR-ABL p210 și doar 1–3% dintre cazuri fiind asociate cu BCR-ABL p190.^{2,3}

Spre deosebire de standardul internațional al Organizației Mondiale a Sănătății (SI al OMS) privind BCR-ABL, pentru transcriptul p210 nu există în prezent nicio referință recunoscută la nivel internațional care să poată fi utilizată pentru a standardiza transcriptul de fuziune p190. Prin urmare, analizele moleculare curente pentru p190 detectează în mod obișnuit transcriptul de fuziune și îl raportează ca procent în raport cu expresia unei gene de control intern (de exemplu, ABL).

5 Principiul procedurii

Xpert BCR-ABL Ultra p190 este un test automatizat pentru cuantificarea cantității de transcript BCR-ABL1 p190 ca raport BCR-ABL p190/ABL1. Testul este efectuat pe GeneXpert Dx System de la Cepheid, care automatizează și integrează purificarea specimenului, amplificarea acidului nucleic și detectarea secvenței țintă în specimene simple sau complexe, utilizând RT-PCR în timp real și teste PCR imbricate. Sistemul constă dintr-un instrument, un computer și software preîncărcat pentru execuția testelor și vizualizarea rezultatelor. Sistemul necesită utilizarea de cartușe GeneXpert consumabile, de unică folosință care conțin reactivi RT-PCR și PCR imbricați și găzduiesc procesele RT-PCR și PCR imbricate. Pentru o descriere completă a sistemului, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual* corespunzător.

Cartușul Xpert BCR-ABL Ultra p190 include reactivi pentru detectarea genelor de fuziune BCR-ABL1 p190 care rezultă dintr-un punct de rupere minor, translocția e1a2 și transcriptul ABL1 ca un control endogen în specimenele de sânge periferic. Cantitatea de transcript BCR-ABL1 p190 este cuantificată ca raport procentual al BCR-ABL1 p190/ABL1. Sunt incluse 2 controale în testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 – controlul endogen (ABL1) și un control al verificării sondei (PCC). Controlul endogen ABL1 normalizează ținta BCR-ABL1 p190 și asigură utilizarea unui specimen suficient în test. PCC verifică rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR, precum și prezența și funcționalitatea tuturor componentelor de reacție, inclusiv a sondelor și a coloranților, în cartuș.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) conține reactivi suficienți pentru procesarea a 10 specimene de test sau specimene de control al calității. Trusa conține următoarele:

Reactivi Xpert BCR-ABL Ultra

10 din fiecare per trusă

Proteinază K (PK)	10 x 130 µl per flacon
Componentă	Ingredient reactiv
Proteinază K	< 5%

Reactiv de liză (LY) (clorură de guanidiniu)	10 x 5,3 ml per flacon
Componentă	Ingredient reactiv
Clorură de guanidiniu	25–50%
Uree	25–50%
Dodecilsulfat de sodiu	< 2%

Reactiv de spălare	10 x 2,9 ml per ampulă
Componentă	Ingredient reactiv
Etanol	< 50%
Tiocianat de guanidină	< 50%

Cartușe Xpert BCR-ABL Ultra p190 cu eprubete de reacție integrate		10 per trusă
Componentă	Ingredient reactiv	Cantitate
Picătura 1 (liofilizată)	Enzimă: Taq ADN polimerază < 50 U/ picătură	1 per cartuș
	dNTPs < 0,05%	
Picătura 2 (liofilizată)	Amorse și sonde < 0,005%	1 per cartuș
Picătura 3 (liofilizată)	Amorse și sonde < 0,005%	1 per cartuș
Picătura 4 (liofilizată)	Enzimă: Taq ADN polimerază < 50 U/ picătură	1 per cartuș
	dNTPs < 0,05%	
Reactiv de clătire	Clorură de potasiu < 4%	2 ml per cartuș
	Azidă de sodiu < 0,1%	
	Polietilen glicol < 15%	
	Tween 20 < 0,2%	
Reactiv de eluție	Bază Trizma < 0,3%	2,5 ml per cartuș
	Clorhidrat Trizma < 0,1%	

Azidă de sodiu < 0,05%

CD**1 per trusă**

- Fișier de definiție a analizei (ADF)
- Instrucțiuni de importare a ADF în software-ul GeneXpert Dx
- Instrucțiuni de utilizare (Prospect)

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila SUPPORT (Asistență).

Notă Stabilizatorul proteic de origine bovină din sferile acestui produs a fost produs și fabricat exclusiv din plasmă 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.

Notă Certificatele de analiză și fișele cu date privind specificațiile lotului sunt disponibile prin intermediul asistenței tehnice Cepheid.

6.2 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- GeneXpert Dx System (numărul de catalog variază în funcție de configurație): Instrument GeneXpert, computer, scanner de coduri de bare și Manualul de utilizare.
- Pentru GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx versiunea software 6.2 sau ulterioară
- Imprimantă: dacă este necesară o imprimantă, contactați Asistența tehnică Cepheid pentru a aranja achiziția unei imprimante recomandate.
- Agitator vortex
- Microcentrifugă (1000 x g minim)
- Pipete și vârfuri de pipetă cu filtru pentru aerosoli
- Tuburi conice de 50 ml
- Alcool etilic absolut, reactiv

7 Depozitare și manipulare

- Depozitați conținutul trusei Xpert BCR-ABL Ultra p190 la 2–8°C până la data de expirare înscrisă pe etichetă.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testul.
- Nu utilizați cartușe care au depășit data de expirare.
- Reactivul de spălare este un lichid limpede, incolor. Nu utilizați reactivul de spălare dacă a devenit tulbure sau s-a decolorat.
- Cu 20 (douăzeci) de minute înainte de începerea procedurii, scoateți specimenul de sânge, cartușul și reactivii de preparare a specimenului din depozit pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (20–30°C).

8 Atenționări și măsuri de precauție

8.1 Aspecte generale

- Utilizare pentru diagnosticare *in vitro*.
- Tratați toate probele biologice, inclusiv cartușele utilizate și reactivii utilizați, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate speciile biologice trebuie tratate cu măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea specimenelor sunt disponibile de la Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor⁹ și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator.¹⁰
- Urmați procedurile de siguranță stabilite de instituția dumneavoastră pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea specimenelor biologice.
- Caracteristicile de performanță ale acestui test au fost stabilite numai cu sânge colectat în eprubete EDTA. Performanța acestui test cu alte tipuri de specimene sau probe nu a fost evaluată.

- Rezultatele fiabile depind de operațiunile corespunzătoare de recoltare, transportare, depozitare și procesare a specimenelor. Rezultatele incorecte ale testului pot apărea în urma colectării, manipulării sau depozitării inadecvate a specimenului, a unei erori tehnice, a încurcării probelor sau din cauză că transcriptul țintă din specimen este sub limita de detecție (LoD) a testului. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor din prospect și *GeneXpert Dx System Operator Manual* pentru a evita rezultatele eronate.
- Efectuarea testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 în afara trusei recomandate și a intervalelor recomandate pentru timp și temperatură poate produce rezultate eronate sau nevalide.
- Specimenele biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate că pot să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeuri pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită proceduri de eliminare naționale sau regionale specifice. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, speci­menele biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeuri conform îndrumărilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății) privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale.¹¹

8.2 Specimen

- Mențineți condiții adecvate de depozitare în timpul transportului specimenului, pentru a asigura integritatea sa (consultați Secțiunea 10). Stabilitatea specimenului în alte condiții de expediere decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- Nu congelați speci­menele de sânge integral.
- Colectarea, depozitarea și transportul corespunzătoare ale speci­menelor sunt esențiale pentru obținerea unor rezultate corecte.

8.3 Test/Reactiv

- Nu înlocuiți reactivii Xpert BCR-ABL Ultra p190 cu alți reactivi.
- Nu deschideți capacul cartușului Xpert BCR-ABL Ultra p190 decât atunci când adăugați specimen și reactiv de spălare.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat după ce l-ați scos din ambalaj.
- Nu agitați cartușul. Agitarea sau scăparea cartușului după deschiderea capacului cartușului poate produce rezultate nevalide. Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu cod de bare a cartușului.
- Nu utilizați un cartuș care are etichetă cu cod de bare deteriorată. Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 Cartușele trebuie să fie la temperatura camerei (20 °C – 30 °C) atunci când sunt utilizate pentru testare.
- Fiecare cartuș de unică folosință Xpert BCR-ABL Ultra p190 este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele procesate.
- Nu reutilizați vârfurile de pipetă.
- Nu utilizați un cartuș dacă acesta pare ud sau dacă sigiliul capacului pare să fi fost rupt.
- Nu utilizați cartușul Xpert BCR-ABL Ultra p190 dacă se adaugă un reactiv în deschiderea greșită. Nu deschideți cartușele Xpert BCR-ABL Ultra p190 după finalizarea testului.
- Dedicăți un set de pipete și reactivi exclusiv preparării speci­menelor.
- Purtați halate și mănuși de laborator curate. Schimbați mănușile între manipularea fiecărui specimen.
- În cazul unei scurgeri de specimen sau controale, purtați mănuși și absorbiți scurgerea cu prosoape de hârtie. Curățați și dezinfectați temeinic toate suprafețele de lucru din laborator cu o soluție proaspăt preparată de hipoclorit de sodiu 0,5% în apă distilată sau deionizată (înălbitor de uz casnic diluat 1:10). Concentrația finală de clor activ trebuie să fie de 0,5%. După ce zona de lucru este uscată, ștergeți suprafața cu 70% etanol. În ceea ce privește echipamentele, urmați recomandările producătorului pentru decontaminarea echipamentelor. În mod alternativ, urmați procedurile standard ale instituției dvs. pentru un eveniment de contaminare sau de scurgere.
- Cartușele utilizate pot conține materiale potențial infecțioase, precum și ținte PCR puternic amplificate. Nu deschideți și nu încercați să modificați nicio parte a cartușului pentru eliminare.

9 Pericole chimice^{12,13}

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila **SUPPORT** (Asistență).

Notă Informațiile de mai jos se aplică reactivilor de proteinază K, liză, spălare și clătire.

- Pictograma de pericol ONU GHS: 
- Cuvânt de semnal: PERICOL
- **Declarații de pericol ONU GHS**
 - Nociv în caz de înghițire H302
 - Lichid și vapori foarte inflamabili H225
 - Provoacă iritarea pielii H315
 - Provoacă o iritare gravă a ochilor H319
 - Poate provoca somnolență sau amețeală H336
 - Susceptibil de a genera defecte genetice H341
- **Declarații de precauție ONU GHS**
 - **Măsuri de prevenire**
 - Consultați fișa cu date de securitate pentru instrucțiuni speciale înainte de utilizare.
 - Nu manipulați decât după ce ați citit și înțeles toate măsurile de securitate.
 - Folosiți echipament individual de protecție: mănuși, ochelari, protecție facială și îmbrăcăminte.
 - Utilizați numai în zone bine ventilate.
 - A se păstra departe de surse de căldură, scântei, flăcări deschise și/sau suprafețe încinse.
 - Evitați să respirați ceața, vaporii sau spray-ul.
 - Spălați-vă bine pe mâini după manipulare.
 - **Răspuns**
 - În caz de INCENDIU: Utilizați mijloace adecvate pentru stingere.
 - În caz de INHALARE: Transportați victima la aer liber și mențineți-o în stare de repaus într-o poziție confortabilă pentru respirație.
 - Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă victima nu se simte bine.
 - În caz de VĂRSARE: Îndepărtați imediat îmbrăcăminte contaminată. În caz de contact cu pielea sau părul, clătiți cu apă/faceți duș.
 - În caz de IRITARE A PIELII: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - În caz de CONTACT CU OCHII: Scoateți lentilele de contact, dacă există. Clătiți bine ochii cu apă timp de câteva minute. Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - Tratament specific: consultați măsurile suplimentare de prim ajutor din Fișa cu date de securitate.
 - În caz de expunere sau de posibilă expunere: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - **Depozitare/Eliminare**
 - Depozitați în condiții de refrigerare.
 - Păstrați recipientele închise etanș.
 - Eliminați conținutul și/sau recipientul în conformitate cu reglementările locale, regionale, naționale și/sau internaționale.

10 Recoltarea, transportul și depozitarea specimenelor

- Pentru test este nevoie de specimene de sânge integral colectate în eprubete cu vid EDTA. Specimenele pot fi păstrate la 2–8°C timp de până la 72 de ore înainte de utilizare. Plasma nu trebuie separată de celule.
- Colectarea, depozitarea și transportul corespunzătoare ale specimenelor sunt esențiale pentru funcționarea testului.

11 Procedură

11.1 Înainte de a începe

Cu 20 (douăzeci) de minute înainte de începerea procedurii, scoateți specimenul de sânge, reactivii de preparare a specimenului și cartușele din depozitul frigorific pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei. Amestecați pentru scurt timp proteinaza K (PK) într-o microcentrifugă.

Important Scoateți cartușul din ambalajul de carton înainte de prepararea specimenului. (Consultați Secțiunea 11.2, Prepararea specimenului.)

Important Începeți testul pe instrumentul GeneXpert Dx în decurs de 1 oră de la adăugarea în cartuș a specimenului preparat.

11.2 Prepararea specimenului

11.2.1 Prepararea unui specimen cu un număr necunoscut de leucocite (WBC) sau specimene cu mai puțin de 30 de milioane de leucocite/ml

1. Adăugați 100 µl de PK (proteinază K) în partea de jos a unei eprubete conice noi de 50 ml.
2. Asigurați-vă că specimenul de sânge este bine amestecat, inversând eprubeta de colectare a sângelui de 8 ori imediat înainte de pipetare. Consultați instrucțiunile producătorului pentru eprubeta de colectare a sângelui EDTA.
3. Adăugați 4 ml de specimen de sânge în eprubeta care conține deja proteinază K.
4. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 3 secunde.
5. Incubați timp de 1 minut la temperatura camerei.
6. Adăugați 2,5 ml de reactiv de liză (LY) în aceeași eprubetă.

Notă Păstrați reactivul de liză rămas pentru a fi utilizat din nou în pasul 13.

7. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde.
8. Incubați timp de 5 minute la temperatura camerei.
9. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde.
10. Incubați timp de 5 minute la temperatura camerei.
11. Amestecați specimenul bătând ușor în partea inferioară a eprubetei de 10 ori.
12. Transferați 1 ml de lizat preparat într-o eprubetă conică nouă de 50 ml.

Notă Lizatul rămas poate fi utilizat pentru retestare. Depozitați lizatul rămas la 2–8°C timp de până la 4 ore sau la -20°C sau o temperatură mai scăzută timp de până la 24 de săptămâni.

13. În noua eprubetă conică care conține lizat, adăugați 1,5 ml de reactiv de liză (LY) păstrat de la pasul 6.
14. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde.
15. Incubați timp de 10 minute la temperatura camerei.
16. Adăugați 2 ml de etanol absolut de grad reactiv (furnizat de utilizator) în aceeași eprubetă conică.
17. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde. Puneți deoparte.
18. Eliminați reactivii PK sau LY rămași.

11.2.2 Prepararea unui specimen cu un număr de leucocite mai mare de 30 de milioane de celule/ml

1. Adăugați 100 µl de PK (proteinază K) în partea de jos a unei eprubete conice noi de 50 ml.
2. Asigurați-vă că specimenul de sânge este bine amestecat, inversând eprubeta de colectare a sângelui de 8 ori imediat înainte de pipetare. Consultați instrucțiunile producătorului pentru eprubeta de colectare a sângelui EDTA.
3. Adăugați 50 µl de specimen de sânge în eprubeta care conține deja proteinază K.
4. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 3 secunde.

5. Incubați timp de 1 minut la temperatura camerei.
6. Adăugați 2,5 ml de reactiv de liză (LY) în aceeași eprubetă.
7. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde.
8. Incubați timp de 5 minute la temperatura camerei.
9. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde.
10. Incubați timp de 5 minute la temperatura camerei.
11. Adăugați 2 ml de etanol absolut de grad reactiv (furnizat de utilizator) în aceeași eprubetă conică.
12. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde. Puneți deoparte.
13. Eliminați reactivii PK sau LY rămași.

11.3 Pregătirea cartușului

Pentru a adăuga specimenul la cartușul Xpert BCR-ABL Ultra p190:

1. Scoateți cartușul din ambalajul de carton.
2. Inspectați pentru a vedea dacă cartușul nu este deteriorat. Nu îl utilizați dacă este deteriorat.
3. Ridicați capacul cartușului și transferați întregul conținut al ampulei de reactiv de spălare (1) în compartimentul pentru reactiv de spălare (deschidere mică). Consultați Figura 1.
4. Pipetați întregul conținut al specimenului preparat în compartimentul pentru probă (deschidere mare). Consultați Figura 1.

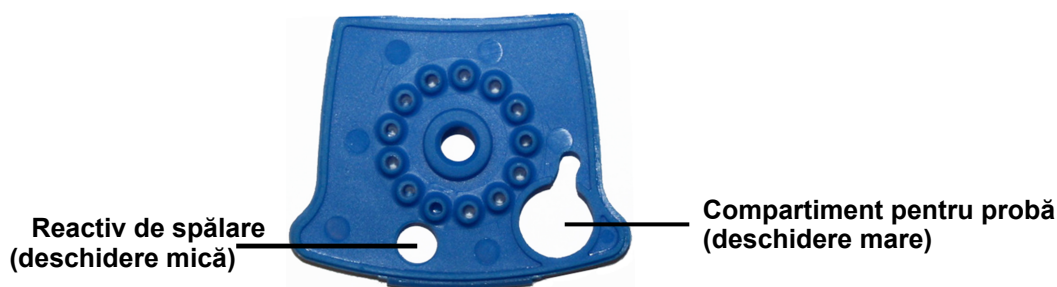


Figura 1. Cartușul Xpert BCR-ABL Ultra p190 (vedere de sus)

5. Închideți capacul cartușului. Asigurați-vă de fixarea fermă a capacului în poziție. Inițiați testul (consultați Secțiunea 11.4, Începerea testului).

11.4 Începerea testului

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Important Înainte de a începe un test, asigurați-vă că instrumentul rulează software-ul GeneXpert Dx versiunea 6.2 sau superioară și că fișierul corect de definiție a analizei (ADF) este importat în software.

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

1. Porniți instrumentul GeneXpert:
Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Dx, porniți mai întâi instrumentul GeneXpert Dx și apoi porniți computerul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat. În caz contrar, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului GeneXpert Dx pe desktopul Windows®.
2. Conectați-vă la software-ul sistemului instrumentului GeneXpert utilizând numele de utilizator și parola dumneavoastră.
3. În fereastra **GeneXpert System** (Sistemul GeneXpert), faceți clic pe **Create Test** (Creare test) (GeneXpert Dx). Se deschide fereastra **Create Test** (Creare test). Se deschide caseta de dialog **Scan Patient ID barcode** (Scanare cod de bare ID pacient).
4. Scanați sau tastați Patient ID (ID pacient). Dacă tastați ID-ul pacientului, asigurați-vă că ID-ul pacientului este tastat corect. ID-ul pacientului este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra **View Results** (Vizualizare

rezultate) și în toate rapoartele. Se deschide caseta de dialog **Scan Sample ID barcode** (Scanare cod de bare ID probă).

5. Scanați sau tastați Sample ID (ID probă). 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 **View Results** (Vizualizare rezultate) și în toate rapoartele. Se deschide caseta de dialog **Scan Cartridge Barcode** (Scanare cod de bare cartuș).
6. Scanați codul de bare al cartușului. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Select Assay (Selectare analiză), Reagent Lot ID (ID lot reactiv), Cartridge SN (Nr. serie cartuș) și Expiration Date (Data de expirare).

Notă

În cazul în care codul de bare de pe cartuș nu se scanează, repetați testul cu un cartuș nou. Dacă ați scanat codul de bare al cartușului în software și fișierul de definiție a analizei (ADF) nu este disponibil, va apărea un ecran care indică faptul că fișierul de definiție a analizei (ADF) nu este încărcat în sistem. Dacă apare acest ecran, contactați Serviciul de asistență tehnică Cepheid.

7. Faceți clic pe **Start Test** (Inițiere test). În caseta de dialog care se afișează, tastați parola, dacă vi se solicită.
8. Deschideți ușa modulului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
9. Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
10. Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modulului. Apoi îndepărtați cartușul.
11. Eliminați la deșeuri cartușele utilizate în recipientul corespunzător pentru deșeuri de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

12 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind vizualizarea și tipărirea rezultatelor, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

13 Controlul calității

Fiecare test include un control endogen (ABL) și un control al verificării sondei (PCC).

Controlul endogen ABL – Controlul endogen ABL verifică dacă este utilizat suficient specimen împreună cu testul. În plus, acest control detectează inhibarea asociată specimenului a testului PCR în timp real. ABL reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare alocate.

Controlul verificării sondei (PCC) – Înainte de începerea reacției PCR, sistemul GeneXpert măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea picăturii, umplerea eprubetei de reacție și dacă toate componentele de reacție sunt funcționale în cartuș. PCC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare alocate.

14 Interpretarea rezultatelor

Ieșirile cantitative ale Xpert BCR-ABL Ultra p190 sunt furnizate ca raport procentual al BCR-ABL1 p190/ABL1. Exemple de rezultate și interpretări posibile sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Rezultate posibile și interpretarea testului Xpert BCR-ABL Ultra p190

Verificare sondă*	Ct ABL*	Ct e1a2*	Rezultat test Xpert BCR-ABL Ultra p190	Note
PASS (Reușit)	PASS (Reușit)	POS (Pozitiv)	BCR-ABL p190 DETECTED [###%] (BCR-ABL p190 detectat [###%])	Valoarea raportului procentual calculat este raportată. Consultați Figura 2.
			BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%] (BCR-ABL p190 detectat [sub LoD; < 0,0065%])	Raportul procentual calculat este sub limita de detecție și nu este raportat. Consultați Figura 3.
			BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ] (BCR-ABL p190 detectat [Peste LoQ superioară])	Valoarea procentuală calculată este peste limita de cuantificare și nu este raportată. Consultați Figura 4.
		NEG (Negativ)	BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 nedetectat [Transcript ABL suficient])	Ct e1a2 este 0 sau peste pragul de acceptare. Consultați Figura 5.
		INVALID (Nevalid)	INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript] (Nevalid [Transcript BCR-ABL p190 prea mare])	Ct e1a2 este sub pragul de acceptare.
	FAIL (Nereușit)	POS (Pozitiv), NEG (Negativ) sau INVALID (Nevalid)	INVALID [No ABL transcript] (Nevalid [Niciun transcript ABL])	Valoarea Ct ABL este 0. Niciun ABL detectat. Consultați Figura 6.
			INVALID [Insufficient ABL transcript] (Nevalid [Transcript ABL insuficient])	Ct ABL este peste pragul de acceptare. Consultați Figura 7.
			INVALID [Too high ABL transcript] (Nevalid [Transcript ABL prea mare])	Ct ABL este sub pragul de acceptare.
		INVALID (Nevalid)	INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts] (Nevalid [Transcripte BCR-ABL p190 și ABL prea mari])	Valorile Ct ale e1a2 și ABL sunt sub pragurile de acceptare. Consultați Figura 8.
FAIL (Nereușit)	PASS (Reușit) sau FAIL (Nereușit)	POS (Pozitiv), NEG (Negativ) sau INVALID (Nevalid)	EROARE (Eroare)	Controlul de verificare a sondei nu a îndeplinit criteriile de acceptare. Consultați Figura 9.
* Consultați fila Analyte Results (Rezultate analit) din software-ul sistemului GeneXpert Dx pentru detalii				

Notă

Sistemele GeneXpert calculează rezultatele automat pe baza valorilor *pragului ciclului* (Ct) generate de test și a parametrilor specifici lotului atribuiți în timpul producției. Software-ul aplică următorul algoritm, în care valoarea ΔCt (Ct Delta) este obținută din Ct ABL minus Ct BCR-ABL p190, iar eficiența (E) și factorul de scalare (SF) sunt valori specifice lotului:

Raportul procentual = eficiența^(ΔCt) x factorul de scalare x 100

Notă

Valorile eficienței și factorul de scalare calibrează cuantificarea transcriptelor BCR-ABL1 p190 (e1a2) și ABL1 pentru a copia numerele standardelor primare de ARN transcris *in vitro* (ARN-IVT) BCR-ABL p190 și ABL1 sintetice. Valorile eficienței și factorul de scalare sunt încorporate în fiecare cod de bare de cartuș. Fișele cu date privind specificațiile lotului sunt disponibile prin intermediul asistenței tehnice Cepheid.

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

Pentru un rezultat „**BCR-ABL p190 DETECTED [###]%**” (BCR-ABL p190 detectat [###]%), BCR-ABL p190 este detectabil cu un Ct BCR-ABL p190 mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu valoarea limită de „32” și un Ct ABL mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu „18”.

Exemplu: Ct ABL = 11,4; Ct BCR-ABL p190 = 15,6; $\Delta Ct = -4,2$
 $E_{\Delta Ct}$ specific lotului = 2,05; $SF = 1,76$
 Raportul procentual = $2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63\%$

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%]** (BCR-ABL p190 detectat [8,63%]). Consultați Figura 2.

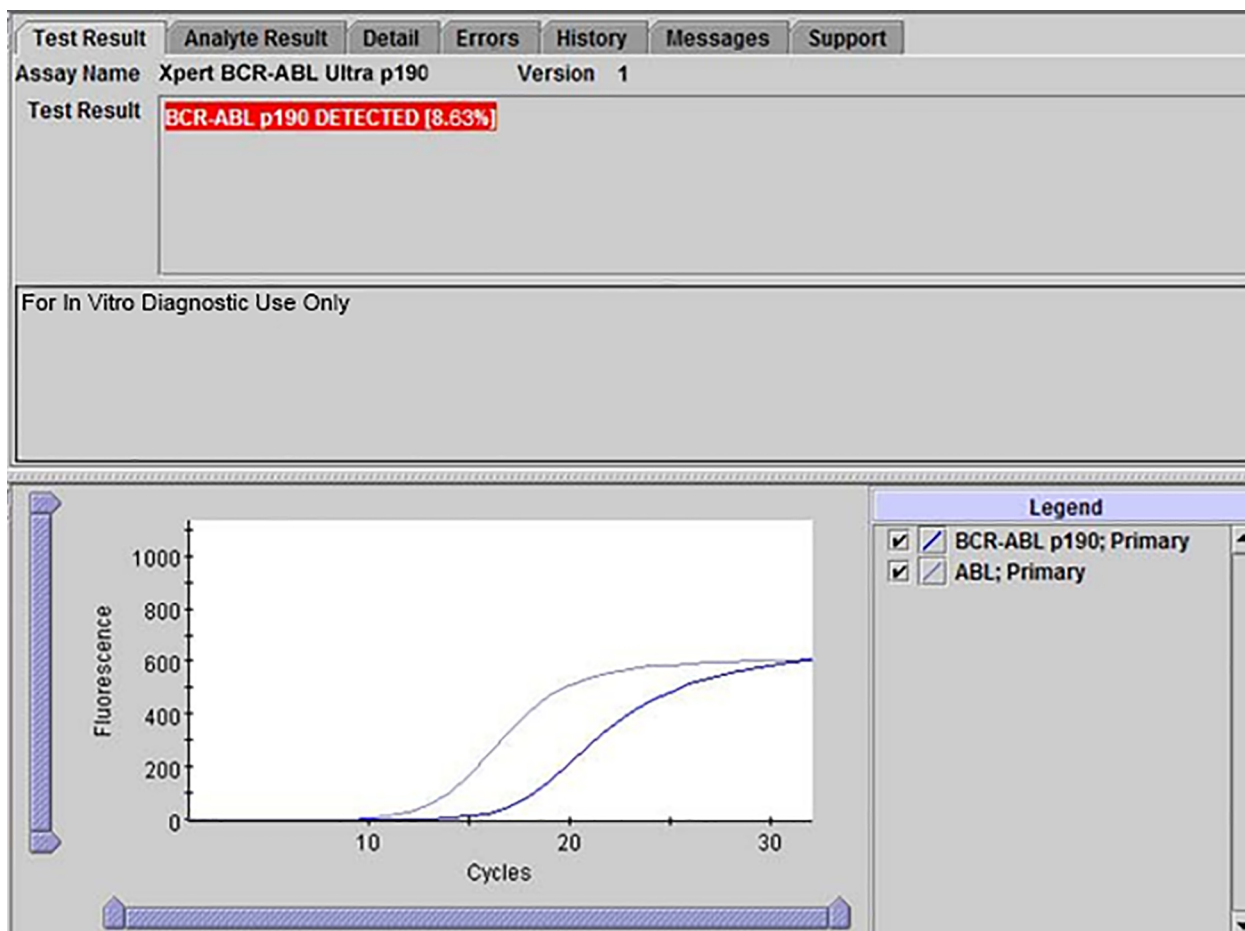


Figura 2. Fereastra View Results (Vizualizare rezultate) a GeneXpert Dx:
 BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%] (BCR-ABL p190 detectat [8,63%])

14.2 BCR-ABL p190 DETECTAT [sub LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 a fost detectat la un nivel < 0,0065%.

Pentru un rezultat „BCR-ABL p190 DETECTAT [sub LoD; < 0,0065%]” („BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]”), BCR-ABL p190 este detectabil cu un Ct BCR-ABL p190 mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu valoarea limită de „32” și un Ct ABL mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu „18”.

Exemplu: Ct ABL = 10,1; Ct BCR-ABL p190 = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 $E_{\Delta Ct}$ specific lotului = 2,05; $SF = 1,76$
 Raportul procentual = $2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$ este mai mic decât LoD a testului definită la 0,0065%

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETECTAT [sub LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]).** Consultați Figura 3.

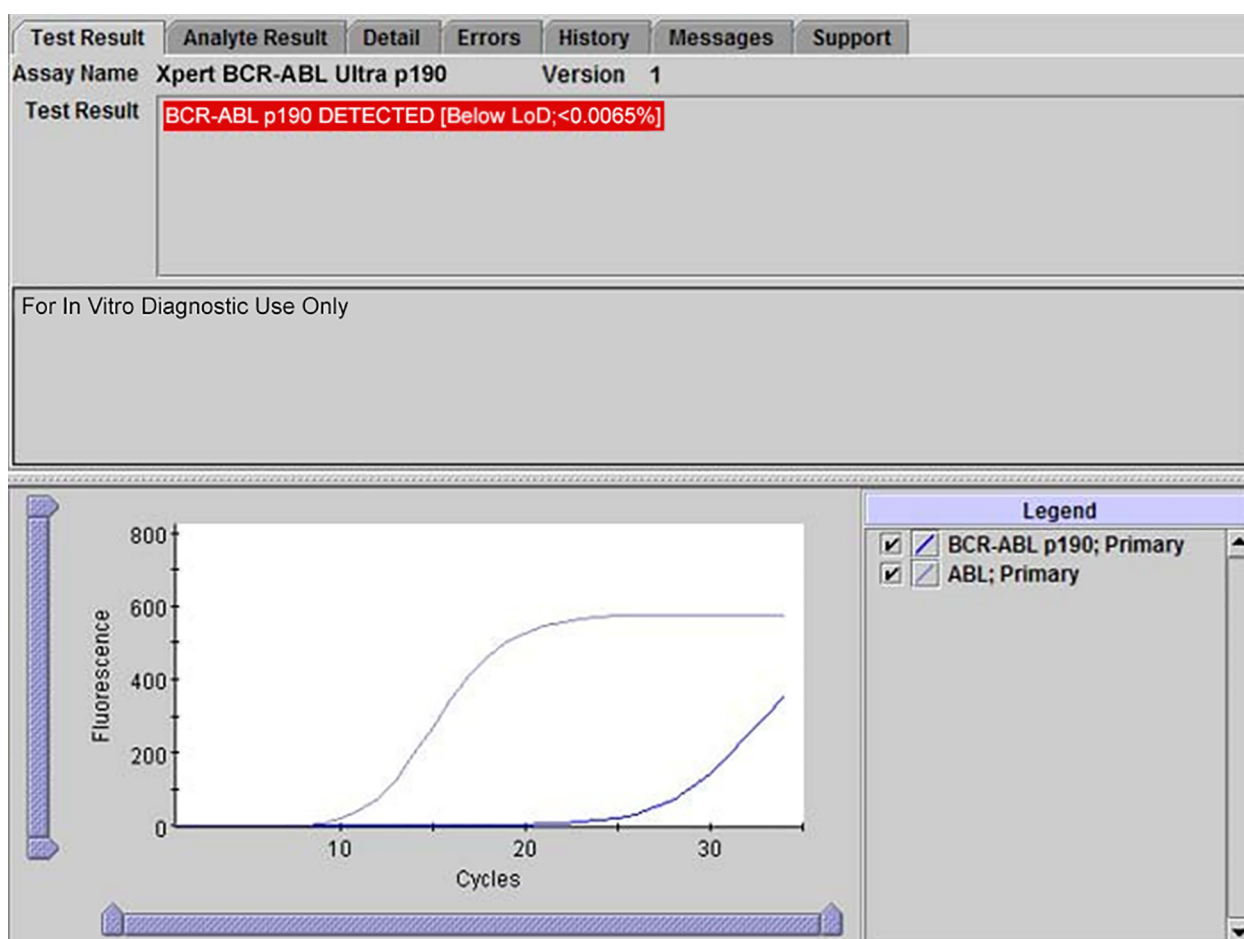


Figura 3. Fereastra Vizualizare rezultate (View Results) GeneXpert Dx BCR-ABL p190 DETECTAT [sub LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

14.3 BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ] (BCR-ABL p190 detectat [Peste LoQ superioară])

BCR-ABL p190 a fost detectat la un nivel > 25%.

Pentru un rezultat „**BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]**” (BCR-ABL p190 detectat [Peste LoQ superioară]), BCR-ABL p190 este detectabil cu un Ct BCR-ABL p190 mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu valoarea limită de „32” și un Ct ABL mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu „18”.

Exemplu: Ct ABL = 17,2; Ct BCR-ABL p190 = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 $E_{\Delta Ct}$ specific lotului = 2,05; SF = 1,76
 Raportul procentual = $2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$ este mai mare decât LoQ superioară a testului definită la 25%

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]** (BCR-ABL p190 detectat [Peste LoQ superioară]). Consultați Figura 4.

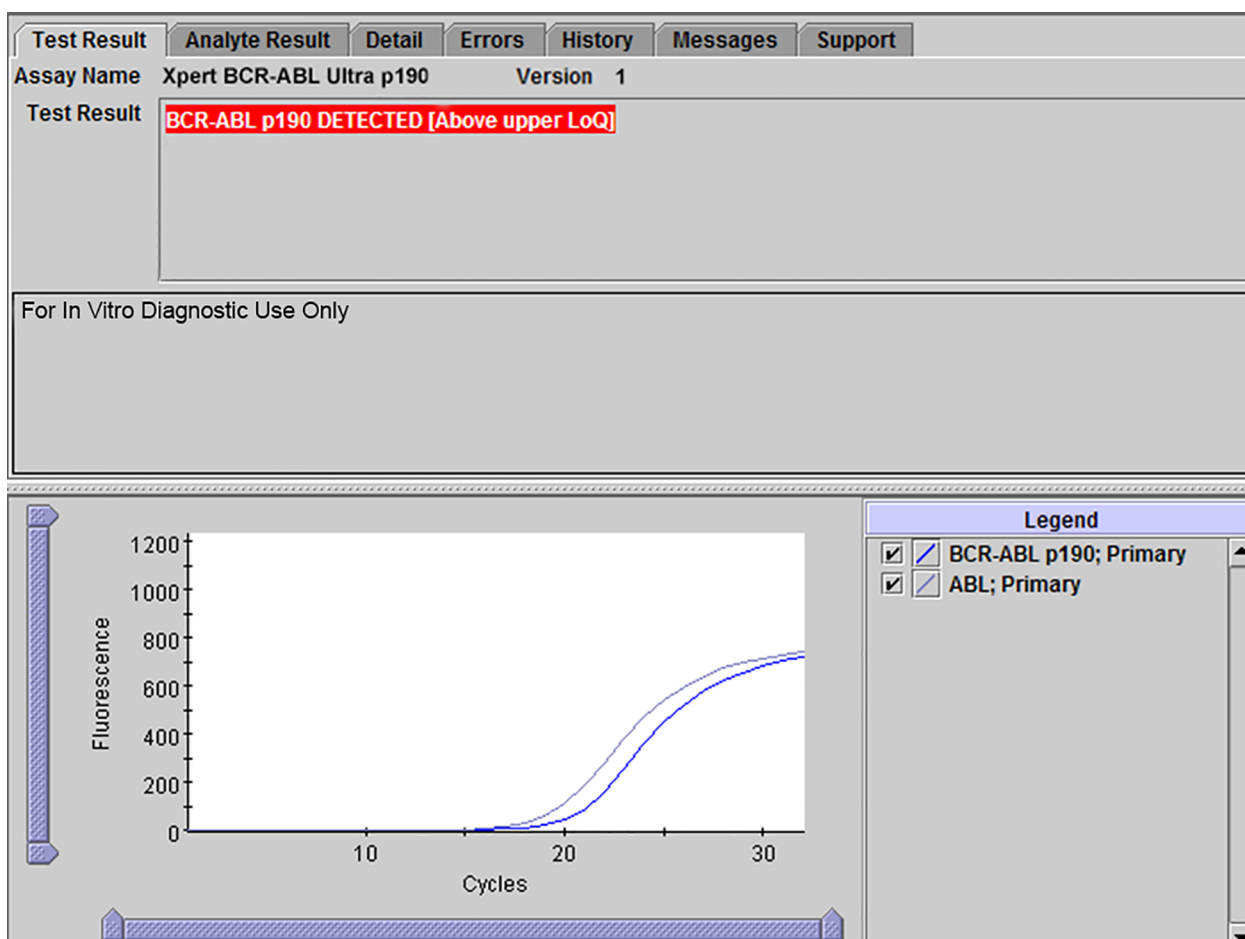


Figura 4. Fereastra View Results (Vizualizare rezultate) a GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ] (BCR-ABL p190 detectat [Peste LoQ superioară])

14.4 BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 nedetectat [Transcript ABL suficient])

BCR-ABL p190 nu a fost detectat cu Ct BCR-ABL p190 egal cu „0” sau mai mare decât valoarea limită de „32” și Ct ABL mai mare de „8” și mai mic sau egal cu „18”.

Când BCR-ABL p190 este nedetectabil cu Ct BCR-ABL p190 egal cu „0” sau mai mare decât valoarea limită de „32”, software-ul GeneXpert caută mai întâi Ct ABL pentru a confirma dacă Ct ABL este mai mare sau egal cu „8” și mai mic sau egal cu „18”, pentru a se asigura că aveți „Sufficient ABL transcript” (Transcript ABL suficient). Consultați Tabelul 2.

Exemplu: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 11,6 este mai mic de „18”.

Rezultat: **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]** (BCR-ABL p190 nedetectat [Transcript ABL suficient]). Consultați Figura 5.

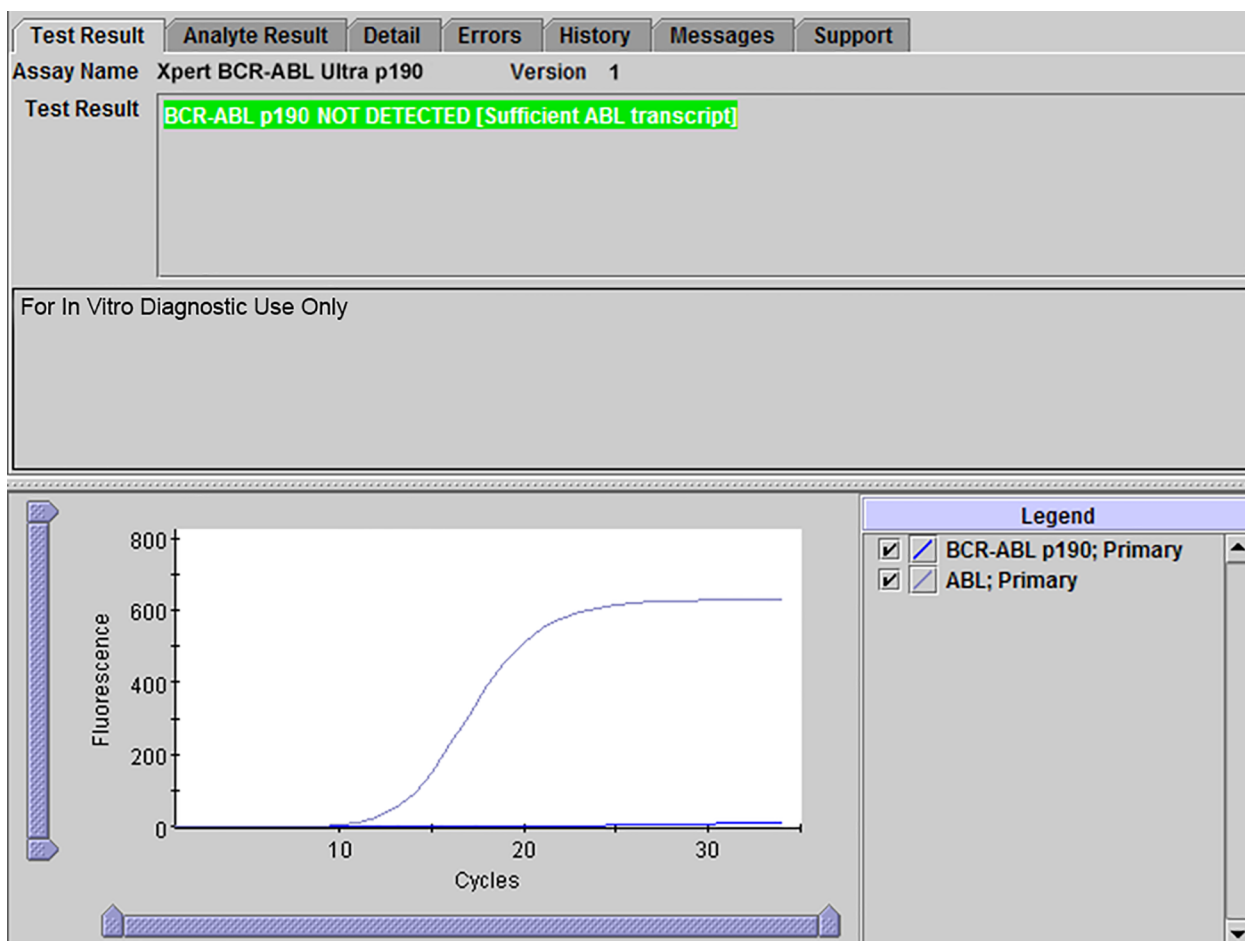


Figura 5. Fereastra View Results (Vizualizare rezultate) a GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript] (BCR-ABL p190 nedetectat [Transcript ABL suficient])

14.5 NEVALID [Niciun transcript ABL] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 nu a fost detectat cu Ct ABL egal cu „0”.

Când BCR-ABL p190 este fie detectat, fie nedetectat, software-ul GeneXpert caută mai întâi Ct ABL pentru a confirma dacă Ct ABL este mai mic sau egal cu „18” pentru a se asigura că aveți „Transcript ABL suficient” („Sufficient ABL transcript”). Consultați Secțiunea 16, Ghid de depanare.

Exemplu: Ct BCR-ABL p190 = 0; Ct ABL = 0.

Rezultat: **NEVALID [Niciun transcript ABL] (INVALID [No ABL transcript])**. Consultați Figura 6.

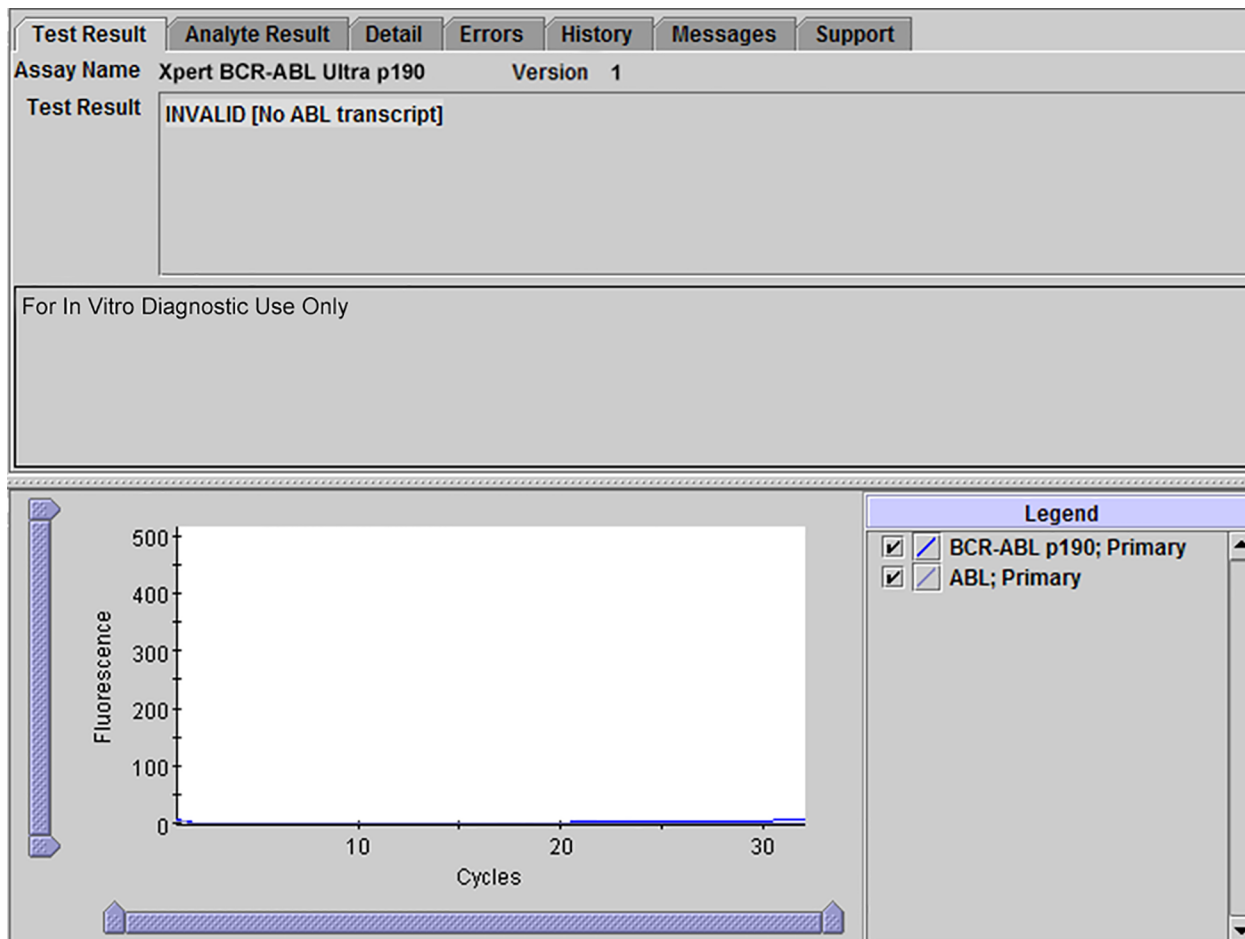


Figura 6. Fereastra Vizualizare rezultate (View Results) GeneXpert Dx NEVALID [Niciun transcript ABL] (INVALID [No ABL transcript])

14.6 INVALID [Insufficient ABL transcript] (Nevalid [Transcript ABL insuficient])

BCR-ABL p190 nu a fost detectat cu un Ct ABL mai mare de „18”.

Când BCR-ABL p190 este fie detectat, fie nedetectat, software-ul GeneXpert caută mai întâi Ct ABL pentru a confirma dacă Ct ABL este mai mic sau egal cu „18”, pentru a se asigura că aveți „Sufficient ABL transcript” (Transcript ABL suficient). Consultați Secțiunea 16, Ghid de depanare.

Exemplu: Ct BCR-ABL p190 = 31,2; Ct ABL = 28 este mai mare de „18”.

Rezultat: **INVALID [Insufficient ABL transcript]** (Nevalid [Transcript ABL insuficient]). Consultați Figura 7.

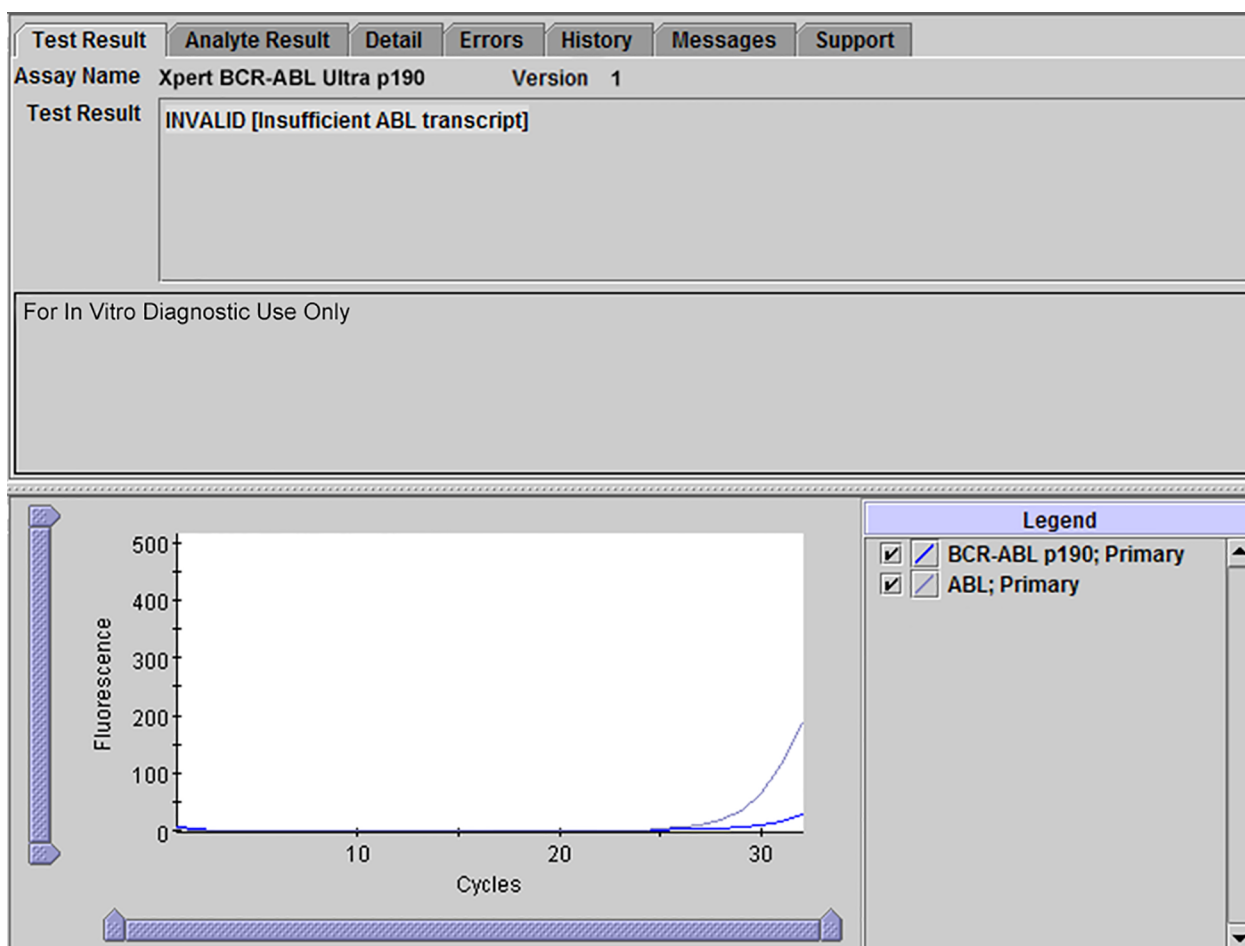


Figura 7. Fereastra View Results (Vizualizare rezultate) a GeneXpert Dx:
INVALID [Insufficient ABL transcript] (Nevalid [Transcript ABL insuficient])

14.7 NEVALID [Transcripte BCR-ABL p190 și ABL prea mari] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 a fost detectat cu Ct BCR-ABL p190 și Ct ABL mai mici de „8”.

Când BCR-ABL p190 este fie detectat, fie nedetectat, software-ul GeneXpert caută mai întâi Ct ABL pentru a confirma dacă Ct ABL este mai mic sau egal cu „18” pentru a se asigura că aveți „Transcript ABL suficient” („Sufficient ABL transcript”). Consultați Secțiunea 16, Ghid de depanare.

Exemplu: Ct BCR-ABL p190 = 7,9; Ct ABL = 7,6 este mai mic de „8”.

Rezultat: **NEVALID [Transcripte BCR-ABL p190 și ABL prea mari] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. Consultați Figura 8.

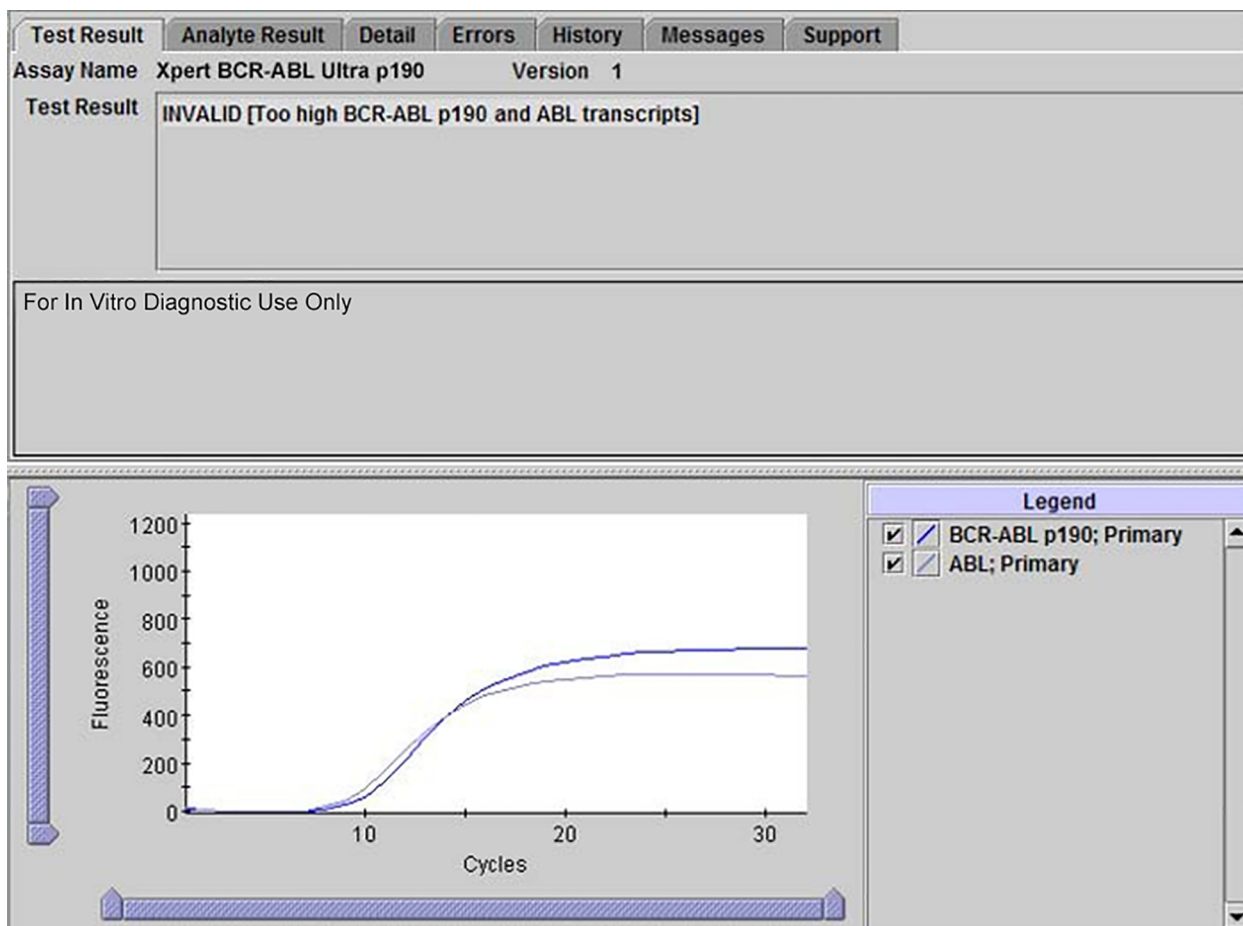


Figura 8. Fereastra Vizualizare rezultate (View Results) GeneXpert Dx NEVALID [Transcripte BCR-ABL p190 și ABL prea mari] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

14.8 EROARE (Eroare)

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

Figura 9. Fereastra View Results (Vizualizare rezultate) a GeneXpert Dx: EROARE (Eroare)

15 Limitări

- Produsul este destinat numai utilizării pentru diagnosticare *in vitro*.
- Testul nu este destinat a fi utilizat cu calibratori externi.
- Testul nu este indicat pentru a determina întreruperea tratamentului cu TKI și nici pentru monitorizarea după întreruperea tratamentului.
- Performanța testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 a fost evaluată utilizând numai procedurile furnizate în aceste instrucțiuni de utilizare. Modificările aduse acestor proceduri pot altera performanța testului.
- Acest produs a fost validat pentru sânge recoltat în eprubete EDTA.
- Nu utilizați heparina ca anticoagulant, deoarece poate inhiba reacția PCR.
- Tipurile de specimene cu citrat de sodiu (citrat Na), strat leuco-trombocitar și de măduvă osoasă nu au fost validate.
- Pot apărea rezultate eronate ale testului în urma recoltării, manipulării, depozitării sau amestecării incorecte a specimenelor. Respectarea strictă a instrucțiunilor de utilizare este necesară pentru a evita obținerea de rezultate eronate.
- Testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 este conceput doar pentru a detecta transcriptul de fuziune BCR-ABL p190 de tipul e1a2. Capacitatea de a detecta alte transcripțe de fuziune nu a fost evaluată în afara celor descrise în aceste instrucțiuni de utilizare. Testul nu detectează puncte de rupere majore sau micro, microdeleții sau mutații.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 nu este destinat să detecteze e13a2/b2a2 și e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) sau alte translocații minore care pot fi prezente într-un specimen de sânge periferic de la un pacient cu leucemie.
- Pentru unele specimene cu un număr foarte mare de leucocite (mai mare de 30 de milioane de celule/ml), Xpert BCR-ABL Ultra p190 poate să raporteze rezultate de tipul **INVALID** (Nevalid) (Tipul 2) din cauza nivelurilor în exces de BCR-ABL p190 sau ABL din specimen. Consultați Tabelul 2 pentru informații suplimentare.
- Pentru unele specimene cu niveluri foarte scăzute de transcript ABL sau cu un număr de leucocite mai mic de 150.000 celule/ml, pot fi raportate rezultate de tipul **INVALID** (Nevalid) (Tipul 1). Un rezultat nedeterminat nu exclude prezența la pacient a unor niveluri foarte scăzute de celule leucemice.
- Transcriptul CML p230 cu un punct de rupere micro e19a2 poate raporta un rezultat pozitiv BCR-ABL sub LoD a testului (0,0065%) atunci când este testat la niveluri țintă înalte (> 3,52 log peste LoD).

- Mutații sau polimorfisme în regiunile de legare ale amorsei sau sondei pot afecta detectarea variantelor noi sau necunoscute și pot duce la un rezultat fals negativ.
- Pentru unii pacienți cu niveluri foarte scăzute de transcript BCR-ABL1 (adică, sub LoD de 0,0065%) se poate raporta un rezultat **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]** (BCR-ABL p190 nedetectat [Transcript ABL suficient]). Prin urmare, un rezultat nedetectat nu exclude prezența la pacient a unor niveluri scăzute de celule leucemice.
- Testul este validat pentru utilizare pe GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Ghid de depanare

Tabelul 2. Ghid de depanare

Rezultat test	Cauze posibile	Sugestii
NEVALID (INVALID)	Tipul 1: Eșuare a controlului endogen ABL: • Calitate slabă a specimenului • Inhibarea RT-PCR • Dacă Ct ABL > 18 și/sau punctul final < 200	• Verificați calitatea specimenului (de exemplu, dacă s-au depășit cerințele privind depozitarea specimenului, inclusiv durata și temperatura). • Repetați testul cu specimenul original (dacă este disponibil) sau din lizat păstrat și cu un cartuș nou urmând procedura descrisă în Secțiunea 17.1, Procedura de retestare pentru EROARE (ERROR) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 1).
	Tipul 2: Nivelul transcriptului BCR-ABL nu poate fi determinat din cauza că specimenul conține transcripțe BCR-ABL p190 și/sau ABL în exces (Ct < 8)	Repetați testul cu specimenul original (dacă este disponibil) sau din lizat păstrat și cu un cartuș nou urmând procedura descrisă în Secțiunea 17.2, Procedura de retestare pentru EROARE (ERROR) (cod 2008) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 2).
EROARE (ERROR) (cod 2008)	Presiunea depășește limita (mesaj de eroare 2008)	• Verificați calitatea specimenului • Verificați dacă numărul de leucocite este foarte ridicat • Repetați testul cu specimenul original (dacă este disponibil) sau din lizat păstrat și cu un cartuș nou urmând procedura descrisă în Secțiunea 17.2, Procedura de retestare pentru EROARE (ERROR) (cod 2008) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 2).
EROARE (ERROR) (cod 5006, 5007, 5008 și 5009) ^a	Verificarea sondei a eșuat	Repetați testul cu specimenul original (dacă este disponibil) sau din lizat păstrat și cu un cartuș nou urmând procedura descrisă în Secțiunea 17.1, Procedura de retestare pentru EROARE (ERROR) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 1).
FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)	Colectarea datelor a eșuat De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a apărut o pană de curent.	Repetați testul cu specimenul original (dacă este disponibil) sau din lizat păstrat și cu un cartuș nou urmând procedura descrisă în Secțiunea 17.1, Procedura de retestare pentru EROARE (ERROR) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 1).

^a Aceasta nu este o listă exhaustivă de coduri de EROARE (ERROR).

17 Retestări

17.1 Procedura de retestare în cazul unui rezultat EROARE (ERROR) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 1)

Retestați speciamentele cu rezultate **EROARE (ERROR)** sau **NEVALID (INVALID)** din cauza pragului ciclului (Ct) ABL care depășește valoarea limită maximă validă a Ct ($Ct > 18$) sau punctul final este sub setarea pragului (< 200). De asemenea, consultați Tabelul 2.

1. Măsurati volumul specimenului de sânge:

- Dacă este disponibil un volum *suficient* de specimen de sânge, retestați din eprubeta originală de colectare a specimenului de sânge urmând procedura din Secțiunea 11.2.1.
- SAU-
- Dacă volumul specimenului de sânge este *insuficient*, se poate efectua retestarea cu lizatul păstrat de la Secțiunea 11.2.1 pasul 12.
 - a. Dacă lizatul păstrat de la Secțiunea 11.2.1 pasul 12 este depozitat în stare congelată, decongelați la temperatura camerei înainte de utilizare.
 - b. Asigurați-vă că lizatul este bine amestecat prin amestecarea probei cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde și lăsați-l deoparte timp de 3 minute pentru ca bulele să se așeze. Treceți la pasul 2.

2. Transferați 1 ml de lizat păstrat într-o eprubetă conică nouă de 50 ml.

3. Adăugați 1,5 ml de reactiv de liză (LY) în noua eprubetă conică care conține lizat.

4. Urmați pașii 14-17 din Secțiunea 11.2.1 pentru a prepara lizatul final.

5. Deschideți capacul cartușului prin ridicarea sa și transferați întregul conținut al ampulei de reactiv de spălare (1) în camera pentru reactiv de spălare (cu deschidere mică). Consultați Figura 1.

6. Pipetați întregul conținut al specimenului preparat în camera pentru probă (deschidere mare). Consultați Figura 1.

7. Închideți capacul cartușului. Inițiați testul (consultați Secțiunea 11.4).

17.2 Procedura de retestare în cazul unui rezultat EROARE (ERROR) (cod 2008) sau NEVALID (INVALID) (Tipul 2)

Retestați speciamentele cu niveluri ale transcriptului BCR-ABL și/sau ABL sub valoarea limită minimă valabilă a Ct ($Ct < 8$) și/sau când limita de presiune este depășită. De asemenea, consultați Tabelul 2.

1. Adăugați 100 μl de PK (Proteinază K) în partea de jos a unei eprubete conice noi de 50 ml.

2. Măsurati volumul specimenului de sânge:

- Dacă este disponibil un volum *suficient* de specimen de sânge, retestați din eprubeta originală de colectare a specimenului de sânge. Asigurați-vă că specimenul de sânge este bine amestecat, inversând eprubeta de colectare a sângelui de 8 ori imediat înainte de pipetare. Treceți la pasul 3.
- SAU-
- Dacă volumul specimenului de sânge este *insuficient*, se poate efectua retestarea din lizatul păstrat de la Secțiunea 11.2.1 pasul 12.
 - a. Dacă lizatul păstrat de la Secțiunea 11.2.1 pasul 12 este depozitat în stare congelată, decongelați la temperatura camerei înainte de utilizare. Dacă se utilizează lizat refrigerat, lăsați-l să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare.
 - b. Asigurați-vă că lizatul este bine amestecat prin amestecarea probei cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 10 secunde și lăsați-l deoparte timp de 3 minute pentru ca bulele să se așeze. Treceți la pasul 3.

3. În eprubeta care conține deja Proteinază K, adăugați 50 μl de specimen de sânge original, dacă este disponibil, sau 80 μl de lizat păstrat de la Secțiunea 11.2.1 pasul 12.

4. Amestecați specimenul cu un mixer centrifugațional la setarea maximă în mod continuu timp de 3 secunde.

5. Incubați timp de 1 minut la temperatura camerei.

6. Urmați pașii 6-13 din Secțiunea 11.2.2 pentru a prepara lizatul final.

7. Deschideți capacul cartușului prin ridicarea sa și transferați întregul conținut al ampulei de reactiv de spălare (1) în camera pentru reactiv de spălare (cu deschidere mică). Consultați Figura 1.

8. Pipetați întregul conținut al specimenului preparat în compartimentul pentru probă (deschidere mare). Consultați Figura 1.
9. Închideți capacul cartușului. Inițiați testul (consultați Secțiunea 11.4).

18 Valori preconizate

Intervalul Xpert BCR-ABL Ultra p190 acoperă puncte-cheie de decizie clinică pentru monitorizarea LMC și LLA. Valorile preconizate sunt exprimate ca raport procentual dintre ARNm BCR-ABL p190 (e1a2) și ARNm ABL și variază între 0,0065% și 25%. Măsurătorile sub acest interval sunt raportate ca nedetectate sau sub limita de detecție (LoD). Măsurătorile peste acest interval sunt raportate ca fiind peste limita de cuantificare (LoQ). Consultați Secțiunea 14 pentru detalii.

19 Performanță clinică

Performanța clinică a testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 a fost evaluată în 3 instituții din SUA, ca parte a unui studiu clinic multicentric. Studiul a fost realizat folosind specimene de sânge periferic (PB) EDTA colectate prospectiv de la pacienți cu leucemie limfoblastică acută (LLA) și cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în timpul monitorizării tratamentului. În plus, studiul a inclus specimene rămase păstrate sub formă de lizate clinice congelate care au fost preparate din sânge periferic EDTA de la aceeași populație de pacienți. Performanța testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 a fost comparată cu un test molecular care detectează și cuantifică transcriptele ARNm pentru pacienții cu LMC și LLA pozitivi pentru p190 [t(9;22)(q34;q11)] care exprimă transcriptul de fuziune BCR-ABL1 de tip e1a2 și utilizează ABL ca transcript ARNm de control endogen.

În total 47 de specimene au fost înscrise în acest studiu. Dintre aceste 47 de specimene, 9 au avut un randament de ARN < 100 ng/ml și au fost excluse din analize. În total 9 specimene au fost excluse, ceea ce înseamnă că în setul de date final au fost incluse 38 de specimene. Este important de reținut că pentru toate cele 9 specimene care au fost excluse au fost obținute rezultate valide la testul Xpert BCR-ABL Ultra p190.

Vârsta și genul au fost colectate pentru cele 38 de specimene înscrise în acest studiu. Au fost colectate specimene de la 25 de bărbați (65,8%) și 13 specimene de la femei (34,2%). Toate specimenele au fost de la pacienți cu vârsta cuprinsă între 20 și 88 de ani, cu o medie de 54,5 ani. 23 (61%) de specimene au fost colectate de la pacienți diagnosticați cu LLA și 15 (39%) specimene au fost colectate de la pacienți diagnosticați cu LMC.

Dintre cele 38 de specimene eligibile, 7 (șapte) specimene au fost excluse din analiza de regresie Deming, deoarece au fost negative pentru cel puțin unul dintre teste. 31 de specimene din intervalele cantitative ale ambelor teste au fost incluse în analiza de regresie Deming.

Analiza de regresie Deming pentru rezultatele raportului procentual (PR) arată o corelație bună între Xpert BCR-ABL Ultra p190 și măsurătorile metodei comparatoare în ceea ce privește măsurarea PR. Ordonata la origine a fost de 0,01 și diferența de nivel a fost de 1,08; ambele au îndeplinit criteriile de acceptare. R-ul lui Pearson a fost de 0,814. Reducerea logaritmică (LR) a fost efectuată pentru a normaliza distribuția datelor PR. Analiza de regresie Deming folosind măsurători LR a fost efectuată și prezentată în Figura 10 de mai jos.

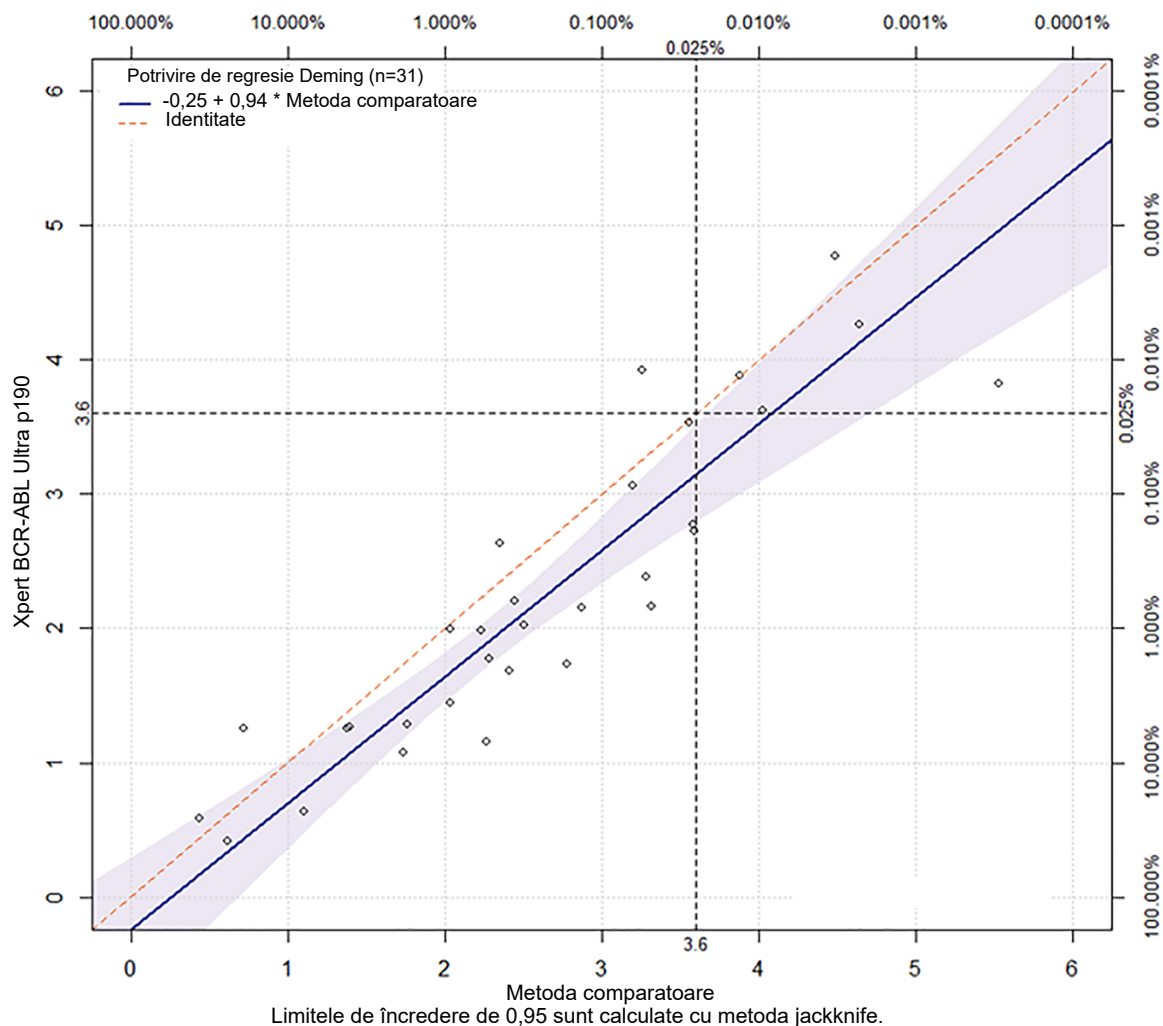


Figura 10. Regresia Deming pentru LR

Figura 10 arată o corelație ridicată între Xpert BCR-ABL Ultra p190 și testele metodei comparatoare pentru măsurătorile LR. Analiza de regresie Deming are o diferență de nivel de 0,94 și o ordonată la origine de -0,25. Rezultatele analizei de regresie Deming pentru valorile LR au îndeplinit, de asemenea, criteriile de acceptare pentru ordonata la origine și diferența de nivel. Corelația generală (Pearson) $r = 0,904$ a fost ridicată.

Tendința estimată pozitivă de 0,01 în raportarea procentuală (LR: -0,39), precum și distribuția indică faptul că, pentru majoritatea specimenelor, testul Xpert măsoară o concentrație mai mare a transcriptului p190 în comparație cu metoda comparatoare. Testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 a prezentat o corelație ridicată de 0,904 cu metoda comparatoare și a avut o tendință scăzută utilizând măsurători LR. Rata nedeterminată observată în acest studiu a fost de 0% și au fost îndeplinite și criteriile de acceptare a rezultatelor nedeterminate $\leq 5\%$. Testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 a prezentat o concordanță acceptabilă cu metoda comparatoare, astfel cum s-a demonstrat prin diferența de nivel și ordonata la origine într-o analiză de regresie Deming.

20 Performanță analitică

20.1 Liniaritate/Interval dinamic

Liniaritatea a fost evaluată pentru punctul de rupere minor, e1a2, folosind ARN total din linia de celule SUP-B15 a LLA. ARN-ul total din transcriptul BCR-ABL p190 a fost diluat într-un lizat de fond preparat din specimen clinic negativ pentru LLA la intervale țintă cuprinse între ~25% și 0,001% (LR [reducere logaritmică] 0,60 până la LR5). Membrii panelului, inclusiv nivelul negativ, au fost testați pe 2 loturi de truse ale testului în replicare de 4 per lot de truse.

Testarea și analizele statistice au fost efectuate în conformitate cu CLSI EP06-A. S-au efectuat analize de regresie liniară pentru polinoamele de ordinul I, II și III. Rezultatul pentru punctul de rupere e1a2 a fost considerat liniar dacă coeficienții de regresie polinomială au fost nesemnificativi (valori $p > 0,05$). Curba de regresie liniară este prezentată în Figura 11 de mai jos.

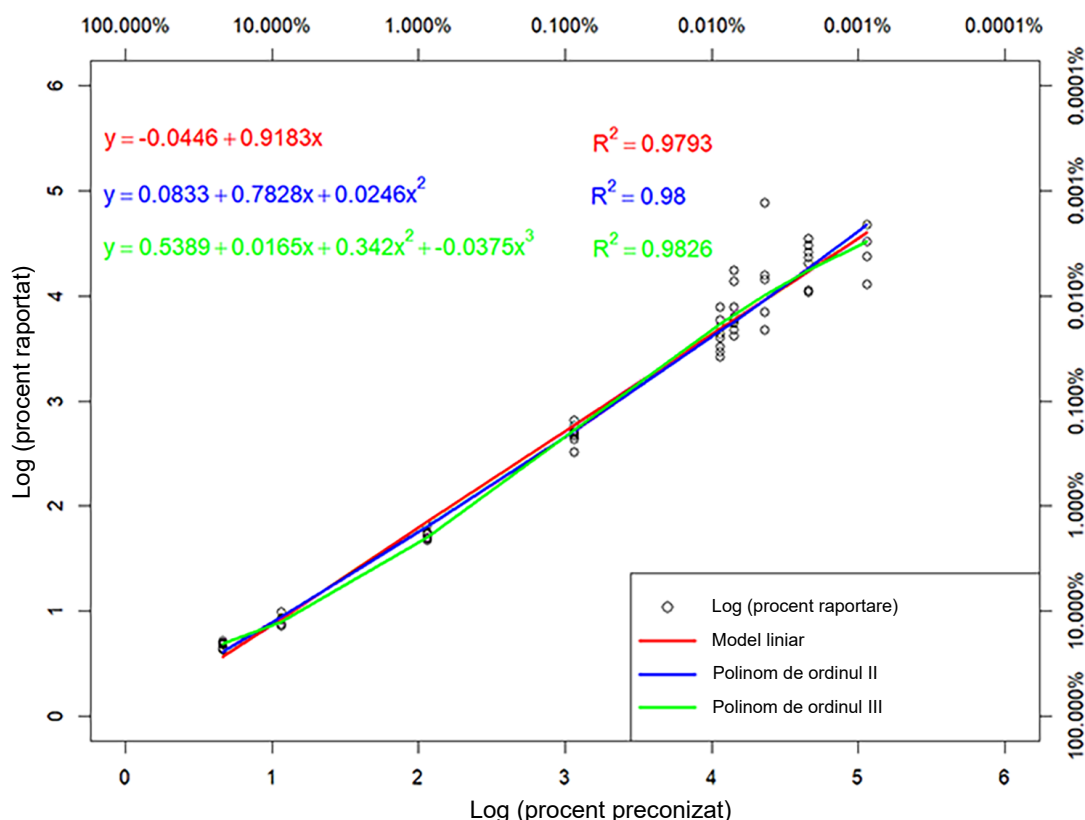


Figura 11. Curbe de regresie liniară pentru transcriptul punctului de rupere e1a2

Ordonatele la origine, diferențele de nivel și valorile R² estimate pentru regresia din modelul liniar sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Coeficienți de regresie din modelul liniar

Punct de rupere	Ordonată la origine	Diferență de nivel	R ²
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

În mod colectiv, datele susțin o observare a liniarității de la ~25%/LR0,60 la 0,001%/LR5 cu o abatere standard maximă de 0,26. Intervalul raportabil se întinde de la limitele liniarității la 25%/LR0,6 până la LoQ la 0,0065%/LR4,19.

20.2 Sensibilitate analitică (limita de detecție, limita de cuantificare, limita de blanc)

Limita de detecție (LoD) a fost estimată pentru punctul de rupere e1a2 prin testarea diluțiilor în serie ale specimenelor clinice pozitive pentru LLA [$>10\%$]. Au fost compilate date de la toate diluțiile, iar LoD a fost estimată utilizând analiza de regresie probit. În urma analizei rezultate s-a obținut o LoD estimată de 0,0070% pentru punctul de rupere e1a2.

LoD a fost verificată prin adaptarea metodei neparametrice descrise în documentul de orientare CLSI, EP17-A2 (Tabelul 4). Au fost diluate 3 specimene unice pozitive pentru LLA, reprezentând punctul de rupere e1a2, la un nivel țintă de 0,0065%. Au fost testate 215 replicare de către 4 operatori folosind 3 loturi de truse de testare pe parcursul a 3 zile.

Tabelul 4. Limită de detecție verificată în %

Punct de rupere	Pozitivări/Replicate	Procent de pozitivări	Raport procentual mediu
e1a2	206/215	96,0%	0,0065%

Xpert BCR-ABL Ultra p190 LoD pentru e1a2 este de 0,0065%.

Limita de cuantificare (LoQ) a fost estimată folosind datele obținute din studiile privind LoD și liniaritatea. Media și abaterea standard pentru valorile procentuale BCR-ABL p190/ABL au fost calculate pentru replicare la niveluri egale cu LoD sau mai mari, cu o pozitivitate mai mare sau egală cu 95%. LoQ este raportată ca fiind raportarea procentuală minimă BCR-ABL p190/ABL care poate fi cuantificată în mod fiabil, îndeplinind obiectivul de precizie de a detecta transcriptul e1a2 cu o pozitivitate mai mare sau egală cu 95%, cu o abatere standard a reducerii logaritmice (LR) $\leq 0,36$ LR. LoQ a testului este constrânsă de LoD a testului; prin urmare, LoQ a fost determinată a fi egală cu LoD, 0,0065%. Rezultatele au fost, de asemenea, evaluate în raport cu criteriile de acceptare pentru abaterea standard (SD) $\leq 0,36$ LR și s-au încadrat în criteriile de acceptare.

Studiul privind limita de blanc (LoB) a fost efectuat pentru a estima cel mai mare raport procentual BCR-ABL p190/ABL care este probabil să fie detectat în $\geq 95\%$ dintre speciemenle de sânge integral EDTA negative pentru p190. LoB a testului a fost determinată din 387 de puncte de date valide într-o analiză neparametrică necenzurată, astfel cum se descrie în CLSI EP17-A2, pentru a estima o LoB de 0,00032% BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Specificitate analitică

Specificitatea analitică a testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 a fost evaluată prin testarea specimenelor de sânge integral EDTA de la 20 (douăzeci) de donatori sănătoși (fără LMC și fără LLA). Fiecare probă a fost testată în patru exemplare.

Semnalul BCR-ABL p190 a fost detectat într-una dintre cele 80 de replicare, demonstrând că testul Xpert BCR-ABL Ultra p190 a avut o specificitate analitică pentru transcriptul BCR-ABL p190 de 98,8%.

20.4 Contaminarea prin transfer

A fost efectuat un studiu pentru a demonstra că cartușele GeneXpert de unică folosință, autonome, previn contaminarea prin transfer de la cartușele rulate secvențial în același modul. Pentru a demonstra acest lucru, au fost rulate specimene negative după specimene puternic pozitive în același modul GeneXpert. Acest studiu a constatat în procesarea unui specimen normal EDTA **NEGATIV (NEGATIVE)** (sânge negativ pentru LLA) în același modul GeneXpert, imediat după un specimen puternic **POZITIV (POSITIVE)** (sânge pozitiv pentru LLA simulat) cu celule SUP-B15 îmbogățite în sânge negativ pentru LLA pentru a produce $\geq 10\%$. Schema de testare a fost repetată de 10 ori pentru fiecare specimen, începând și terminând cu negativ, pe 2 module GeneXpert, rezultând 21 negative și 20 pozitive per modul. Toate cele 20 de specimene pozitive pentru BCR-ABL p190 au fost raportate corect ca fiind **BCR-ABL p190 DETECTAT [#,###] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,###])**, în timp ce toate cele 21 de specimene negative pentru BCR-ABL p190 au fost raportate corect ca fiind **BCR-ABL p190 NEDETECTAT [Transcript ABL suficient] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

20.5 Substanțe potențial interferente

În cadrul acestui studiu au fost evaluate 5 substanțe care pot fi prezente în speciemenle de sânge integral EDTA cu potențialul de a interfera cu performanța testului Xpert BCR-ABL Ultra p190. Compușii și nivelurile testate (consultați Tabelul 5) s-au bazat pe îndrumările din documentul CLSI EP07-A2. Substanțele interferente au fost testate pe fundalul

specimenelor de sânge integral EDTA LLA, artificiale cu celule SUP-B15 LLA, reprezentând trei niveluri cu cinci specimene per nivel: > 1%, 0,1–0,02% și negativ. Controalele testului au constatat din celule SUP-B15 din sânge integral EDTA la nivelul respectiv al transcriptului BCR-ABL p190, fără substanță interferentă. Fiecare specimen LLA a fost testat în absența și în prezența celor 5 substanțe interferente individuale la 4 replicare per condiție.

O substanță a fost considerată neinterferentă dacă, în prezența ei, raportul procentual mediu observat s-a încadrat în intervalul de 3 ori diferență în comparație cu controlul.

Nu s-au observat efecte inhibitoare semnificative din punct de vedere clinic asupra testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 cu oricare dintre substanțele interferente evaluate în acest studiu. Deși s-au observat o oarecare variabilitate și diferențe semnificative din punct de vedere statistic (valoarea $p < 0,05$) în unele condiții testate, rapoartele procentuale raportate pentru condițiile de testare și de control au fost în intervalul acceptabil de 3 ori.

Tabelul 5. Substanțe potențial interferente testate utilizând Xpert BCR-ABL Ultra p190

Substanțe interferente	Concentrație testată
Bilirubină neconjugată	20 mg/dl
Colesterol, total	500 mg/dl
Trigliceride, total (lipide)	3000 mg/dl
Heparină	3500 U/l
EDTA (eprubetă de recoltare scurtă)	900 mg/dl

21 Reproducibilitate și precizie

Reproducibilitatea și precizia testului Xpert BCR-ABL Ultra p190 au fost evaluate într-un studiu multicentric în conformitate cu CLSI EP05-A3, „Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline” și cu CLSI EP15-A3, „User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline.”

Tabelul 6 prezintă panelul de cinci specimene care au fost preparate și incluse în acest studiu.

Tabelul 6. Grup de reproducibilitate pentru Xpert BCR-ABL Ultra p190

Nr. specimen	Descrierea panelului	Nivel BCR-ABL p190/ABL detectat (raport procentual)
1	LR1: e1a2	~10%
2	LR2: e1a2	~1%
3	LR3: e1a2	~0,1%
4	LR3.7: e1a2	~0,02%
5	Negativ	Nedetectat

Fiecare dintre cei 5 membri ai panelului a fost testat în duplicat de 2 ori pe zi în 6 zile diferite de către 2 operatori diferiți în 3 centre diferite. Au fost utilizate 3 loturi de truse Xpert BCR-ABL Ultra p190 și fiecare operator a efectuat testarea cu 1 lot (3 centre x 2 operatori x 3 loturi x 2 zile (2 zile de testare per lot de cartuș) x 2 rulări x 2 replicare = 144 replicare/membru al panelului).

Tabelul 7. Abatere standard și coeficient de variație (CV) cu raport procentual (PR)

Membru al panelului	N	Medie	Centru		Op		Lot		Zi		Ciclu		În cadrul testului		Total	
			AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)
LR1: e1a2 (raport ~10%)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (raport ~1%)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (raport ~0,1%)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (raport ~0,02%)	143 ^a	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

^a Pentru o probă s-a obținut un rezultat nedeterminat atât la testare, cât și la repetarea testării.

Coeficientul de variație (CV%) total al raportului procentual care raportează valorile cantitative a variat între 25,53 și 77,30 pentru probele pozitive. Componenta varianței pentru valorile de raportare PR nu a depășit 50% din variația totală a testului pentru următorii factori: Centru-la-centru, operator-la-operator, zi-la-zi, ciclu-la-ciclu. Analiza varianței pentru valoarea cantitativă PR medie a furnizat rezultate similare.

Tabelul 8. Abatere standard și coeficient de variație (CV) pentru reducerea logaritmică (LR)

Membru al panelului	N	Medie	Centru		Op		Lot		Zi		Ciclu		În cadrul testului		Total	
			AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)	AS	CV (%)
LR1: e1a2 (raport ~10%)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (raport ~1%)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (raport ~0,1%)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (raport ~0,02%)	143 ^a	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

^a Pentru un specimen s-a obținut un rezultat nedeterminat atât la testare, cât și la repetarea testării.

Procentul de coeficient de variație (CV) total al LR care raportează valorile cantitative a variat între 26,17 și 88,68 pentru probele pozitive.

22 Referințe

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/allyl.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.
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 (consultați cea mai recentă ediție). <https://www.cdc.gov/labs/bmbi/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultați cea mai recentă ediție).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. REGULAMENTUL (CE) nr. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE, precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 martie 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locația sediului central al Cepheid

Sediul central

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

24 Asistență tehnică

Înainte de a contacta Serviciul de asistență tehnică Cepheid, colectați următoarele informații:

- Denumirea produsului
- Numărul de lot
- Numărul de serie al instrumentului
- Mesajele de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Statele Unite ale Americii

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:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us

25 Tabel de simboluri

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Marcaj CE – Conformitate Europeană
	Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i>
	Cod lot
	A nu se reutiliza
	Data de expirare
	Avertizare
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Producător
	Țara de fabricație
	Conține material suficient pentru <i>n</i> teste
	Control
	Limitarea temperaturii
	Riscuri biologice
	Lichide inflamabile
	Toxicitate pentru sistemul reproducător și pentru organe
	Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană
	Reprezentant autorizat în Elveția
	Importator

Simbol	Semnificație
Country of Origin: Sweden	Țara de origine: Suedia
Country of Origin: USA	Țara de origine: Statele Unite ale Americii



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 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 Istoricul revizuirilor

Descrierea modificărilor: 302-6673-RO, de la Rev. D la Rev. E

Secțiunea	Descrierea modificărilor
Declarații privind mărcile comerciale, brevetele și drepturile de autor	Anul drepturilor de autor a fost actualizat.
Materiale furnizate	A fost clarificată originea animală a stabilizatorului proteic utilizat în produs.

Secțiunea	Descrierea modificărilor
Controlul calității	Descrierea pentru controlul prelucrării probelor a fost actualizată.
Locația sediului central al Cepheid	A fost eliminată adresa sediului central european.
Tabel de simboluri	Simbolurile au fost actualizate conform standardului EN ISO 15223-1:2021, au fost adăugate simbolurile privind țara de origine pentru SUA și Suedia și a fost actualizată adresa reprezentantului autorizat în Comunitatea Europeană.