

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-CE-10

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], логотип Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.

Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2016–2023 Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений Раздел 25.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Только для диагностического применения *in vitro*.

1 Патентованное название

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Целевое использование

Тест Xpert Bladder Cancer Monitor, выполняемый на анализаторов Cepheid GeneXpert® представляет собой качественный диагностический тест *in vitro*, предназначенный для мониторинга рака мочевого пузыря у взрослых пациентов, у которых ранее был диагностирован рак мочевого пузыря. В тесте используются образцы собранной естественным путем мочи, в которых методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) измеряется содержание пяти целевых мРНК (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10). Тест Xpert Bladder Cancer Monitor показан в качестве вспомогательного средства для стандартного клинического обследования при мониторинге рецидивов рака мочевого пузыря у взрослых пациентов, у которых ранее был диагностирован рак мочевого пузыря; при оценке рецидива заболевания этот тест следует использовать в сочетании с другими клиническими методами.

4 Краткие сведения и разъяснения

Уротелиальный рак мочевого пузыря (УРМП) занимает во всем мире 7-е место по распространенности среди всех видов рака у мужчин и 17-е место – у женщин.¹ УРМП более распространен в развитых странах и находится соответственно на 4-м и 9-м местах среди всех видов рака у мужчин и у женщин в странах Запада. Семьдесят пять процентов впервые диагностированных случаев УРМП – это немышечно-инвазивный рак, тогда как в остальных 25 % случаев диагностируется мышечно-инвазивный рак, требующий радикального вмешательства.¹ Распространенность УРМП сочетается с высочайшим уровнем рецидивов среди всех видов рака, что влечет за собой колоссальное бремя расходов для систем здравоохранения. В отдельных странах заболеваемость УРМП снизилась, что связывают со снижением употребления табака и улучшением производственной гигиены в связанных с высоким риском профессиях. Однако считается, что в мировом масштабе ситуация с заболеваемостью ухудшается, преимущественно в развивающихся странах и особенно в Китае, где распространено курение и велика численность населения. Уровень распространенности РМП является самым высоким среди всех типов урологического рака.¹ В США заболеваемость раком мочевого пузыря продолжает увеличиваться у стареющего населения и, по последним оценкам, превысила 74 000 случаев за 2015 г. Кроме того, в США рак мочевого пузыря в настоящее время имеется более чем у 500 000 пациентов.² В Европейском союзе (ЕС) стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости составляет 27 случаев на 100 000 населения для мужчин и шесть на 100 000 для женщин. Заболеваемость, распространенность и смертность варьируются между странами и регионами.¹ В США и Европе рак мочевого пузыря, главным образом, возникает у людей в возрасте свыше 60 лет.² Уровень заболеваемости у мужчин приблизительно в четыре раза выше, чем у женщин; самая высокая заболеваемость отмечается у представителей белой расы.²

Рак мочевого пузыря обычно проявляется в виде микроскопической или интенсивной безболевогой гематурии, которая очевидна приблизительно у 80–90 % пациентов, у которых диагностирован рак мочевого пузыря. У людей, страдающих от заболевания на более поздней стадии, прошедших первоначальное обследование, в дополнение

к гематурии чаще всего встречаются такие симптомы, как боли в спине или тазе. Клинические проявления у большинства пациентов не являются определяющими, и для постановки диагноза требуются более инвазивные тесты.

Рак мочевого пузыря отличается высочайшей частотой рецидивов и злокачественности, от чего в течение пяти лет изначально успешного лечения страдают более 70 % пациентов. В то время как большинство пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, успешно лечится с применением органосберегающей терапии, у многих отмечаются либо рецидивы, либо прогрессирование болезни. Высокая частота рецидивов/прогрессирования требует тщательного и точного мониторинга для обеспечения ранней диагностики и лечения, поскольку такой мониторинг кардинально повышает выживаемость.³

В настоящее время существует потребность в повышении чувствительности и сокращении времени проведения тестирования для наблюдения за пациентами с раком мочевого пузыря в анамнезе. выполняется с использованием систем приборов Cepheid GeneXpert и предназначен для измерения экспрессии пяти целевых мРНК в образцах полученной естественным путем мочи в автономном картридже. Это простое в использовании и быстрое решение требует менее двух минут на подготовку, а общее время выполнения составляет приблизительно 90 минут.

5 Принципы проведения процедуры

В приборных системах GeneXpert (GX) автоматизированы и интегрированы такие процессы, как обработка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и детектирование целевых последовательностей в простых и сложных образцах с использованием методов полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Система состоит из прибора, персонального компьютера и предустановленного программного обеспечения для выполнения тестов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи, которые содержат реактивы для ПЦР, и в которых проводится ПЦР. Поскольку картриджи являются автономными и образцы никогда не контактируют с рабочими компонентами модулей прибора, перекрестная контаминация между образцами является минимальной. Полное описание системы представлено в руководстве оператора системы GeneXpert Dx или руководстве оператора системы GeneXpert Infinity.

Картридж Xpert Bladder Cancer Monitor содержит реактивы для определения пяти целевых мРНК (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2). ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 подтверждает, что образец содержит клетки и РНК человека. Положительный сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) используется для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя. В каждом картридже имеется внутренний контроль (Cepheid Internal Control, CIC), предназначенный для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР в реальном времени.

Сначала образцы мочи необходимо обработать с использованием набора реактивов для транспортировки мочи Xpert® путем переноса 4,5 мл мочи в пробирку, содержащую реактив для транспортировки мочи, и ее перемешивания с помощью трехкратного переворота. Пипетка для переноса, входящая в комплект Xpert Bladder Cancer Monitor, используется для переноса 4 мл обработанной мочи в камеру для образцов картриджа.

В картридж заранее загружены все реактивы, необходимые для подготовки образца и проведения анализа ОТ-ПЦР. Клетки в образце мочи задерживаются фильтром и лизируются под действием ультразвука. Высвобожденные нуклеиновые кислоты вымываются, смешиваются с сухими реактивами ОТ-ПЦР, и полученный раствор переносится в реакционную пробирку для проведения ОТ-ПЦР и детектирования. Продолжительность теста до получения результата составляет приблизительно 90 минут.

Тест Xpert Bladder Cancer Monitor дает **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ (POSITIVE)** или **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ (NEGATIVE)** результаты с применением алгоритма линейного дискриминантного анализа (linear discriminant analysis, LDA), в котором используются данные по пороговым количествам циклов (Ct) для пяти целевых мРНК. Для получения **ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО (POSITIVE)** результата теста не обязательно определять все целевые мРНК.

6 Реагенты и приборы

6.1 Комплект поставки

Набор Xpert Bladder Cancer Monitor содержит достаточное количество реактивов для обработки 10 образцов контроля качества и/или образцов мочи, приготовленных с использованием набора с реактивом для транспортировки мочи Xpert (каталожный номер GXUTR-CE-30). Набор Xpert Bladder Cancer Monitor содержит следующие компоненты:

Картриджи Xpert Bladder Cancer Monitor со встроенными реакционными пробирками	10
<ul style="list-style-type: none"> Гранулы 1, 2 и 3 (лиофилизированные) Элюирующий реагент 	<p>по 1 каждого типа в одном картридже</p> <p>1,5 мл в одном картридже</p>
Одноразовые пипетки для переноса	1 пакет, содержащий десять единиц на набор
Компакт-диск	1 в каждом наборе
<ul style="list-style-type: none"> Файл описания теста Инструкция по применению (вкладыш-инструкция) 	

Прим. Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cerheid.com или www.cerheidinternational.com на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

7 Хранение и обращение

- Храните картриджи и реагенты теста Xpert Bladder Cancer Monitor при температуре 2–28 °С.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.
- Используйте картридж в течение 30 минут, после того как была открыта крышка.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (каталожный номер GXUTR-CE-30) для обработки первичных образцов мочи. Набор содержит пробирку с реагентом для транспортировки мочи Xpert и пипетку для переноса.
- Анализатор GeneXpert DX или GeneXpert Infinity (номер по каталогу зависит от конфигурации): Прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрихкодов и руководство оператора.
 - Для системы GeneXpert Dx: Программное обеспечение GeneXpert Dx версии 4.7b и выше
 - Для систем GeneXpert Infinity-80 и Infinity-48s: Программное обеспечение Xpertise версии 6.4b или выше
- Принтер: Если необходим принтер, обратитесь в службу технической поддержки компании Cerheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.

9 Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностического применения *in vitro*.
- При работе со всеми биологическими образцами следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Требуется соблюдать стандартные меры предосторожности при работе со всеми человеческими образцами. Методические рекомендации по обращению с образцами можно получить во Всемирной организации здравоохранения или в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США.
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типов образцов, перечисленных в разделе «Назначение». Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не установлены.
- Образцы мочи необходимо обрабатывать с использованием набора Xpert Urine Transport Reagent Kit (каталожный номер GXUTR-CE-30).
- Не вскрывайте картридж Xpert Bladder Cancer Monitor, за исключением случаев добавления образцов, обработанных реагентом для транспортировки мочи Xpert.
- Не используйте картридж, который падал или подвергался встряхиванию.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж Xpert Bladder Cancer Monitor применяется для проведения одного анализа. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- По вопросам надлежащего удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов проконсультируйтесь с лицами, ответственными за обращение с отходами в вашей организации. Ознакомьтесь с местными, территориальными или региональными нормативами, поскольку они могут отличаться от федеральных нормативов по утилизации отходов. Некоторые материалы могут быть определены как «опасные отходы», на которые распространяются особые требования по утилизации отходов. Учреждениям следует соблюдать требования по удалению опасных отходов.

10 Опасные химические факторы

Согласно регламенту (Еврокомиссии) № 1272/2008 (CLP), данный материал не считается опасным.

11 Сбор, транспортировка и хранение образцов

- Используйте только образцы мочи, обработанной с помощью набора Xpert Urine Transport Reagent Kit (каталожный номер GXUTR-CE-30). Следуйте инструкции изготовителя по сбору образцов мочи и обращению с ними.
- Образцы мочи следует перенести в пробирки с реагентом для транспортировки мочи Xpert в течение одного часа после первичного сбора. Прежде чем переносить мочу в пробирку с реагентом для транспортировки мочи Xpert, обязательно переверните закрытую баночку для сбора мочи три раза, чтобы перемешать содержимое.
- Образцы мочи, хранящиеся в пробирках с реагентом для транспортировки мочи Xpert, следует транспортировать в лабораторию при 2–28 °C.
- Образцы мочи в пробирках с реагентом для транспортировки мочи Xpert остаются стабильными при температуре 2–28 °C до семи дней до выполнения тестирования с применением Xpert Bladder Cancer Monitor.

12 Процедура

12.1 Подготовка картриджа

Важное замечание

Тест следует начать не позднее чем через 30 минут после введения образца в картридж.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Переверните пробирку с реагентом для транспортировки мочи Хpert три раза, чтобы перемешать содержимое.
3. Откройте крышку картриджа.
4. Откройте крышку транспортной пробирки.
5. Налейте образец до метки 4 мл.
 - a) Сожмите головку пипетки для переноса.
 - b) Вставьте пипетку в транспортную пробирку.
 - c) Отпустите головку, чтобы заполнить пипетку для переноса до метки 4 мл.
 - d) Поместите остаток образца на хранение при температуре 2–28 °С на случай, если потребуется повторное тестирование.



Рисунок 1. Пипетка для переноса Хpert Bladder Cancer Monitor

6. Введите содержимое пипетки в камеру для образца картриджа.



Камера для образцов
(большое отверстие)

Рисунок 2. Картридж теста Xpert Bladder Cancer Monitor (вид сверху)

7. Закройте крышку картриджа.

12.2 Запуск теста

Важное замечание Перед началом теста убедитесь, что файл описания теста (assay definition file, ADF) Xpert Bladder Cancer Monitor импортирован в программное обеспечение.

В данном разделе описаны требуемые по умолчанию операции при использовании приборной системы GeneXpert. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Прим. Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите приборную систему GeneXpert:

- При использовании прибора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически, или же может потребоваться двойной щелчок по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.
- или
- При использовании прибора GeneXpert Infinity следует включить прибор. Программное обеспечение Xpertise запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения Xpertise, находящегося на рабочем столе Windows®.

2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity). Откроется окно **Создать анализ (Create Test)**

3. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. Идентификационный номер образца связывается с результатами теста и указывается в окне «Просмотр результатов» (View Results) и во всех отчетах. Открывается диалоговое окно «Сканирование картриджа» (Scan Cartridge).

4. Выполните сканирование штрих-кода картриджа Xpert Bladder Cancer Monitor. Открывается диалоговое окно «Создание теста» (Create Test). На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN).

5. Щелкните **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). При необходимости введите пароль.

6. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж будет удален в контейнер для отходов.

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
- Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Извлеките картридж.
- Утилизируйте отработанные картриджи, используя подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении. См. Раздел 9.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемого прибора.

- Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results)**.
- По завершении анализа выберите кнопку **Отчет (Report)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

14 Контроль качества

Встроенные контроли качества

В каждом тесте используется внутренний контроль (CIC), контроль зондов (PCC) и контроль ABL1.

- Внутренний контроль Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC):** CIC представляет собой контроль на основе Aptimed RNA[®] в форме сухой гранулы, содержащейся в каждом картридже, и предназначен для обнаружения связанного с образцом ингибирования ОТ-ПЦР. Контроль CIC считается успешно пройденным, если его результат соответствует прошедшим валидацию критериям приемлемости.
- Контроль зондов (PCC):** Перед запуском ПЦР приборная система GeneXpert измеряет флуоресцентный сигнал зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости.
- Контроль ABL1:** Этот контроль адекватности образца (Sample Adequacy Control, SAC) гарантирует, что образец содержит человеческие клетки и РНК человека. Сигнал ABL1 требуется для подтверждения достоверности результата теста. Отрицательный ABL1 указывает на то, что образец не содержит достаточного количества человеческих клеток или что образец деградировал.
- Внешние контроли (не входят в комплект поставки):** Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных организаций.

15 Интерпретация результатов

Результаты интерпретируются приборной системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета и отображаются в окне «**Просмотреть результаты**» (View Results) на вкладках «Результаты» (Test Results), «Сумма анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результат по аналиту» (Analyte Result). «Результат теста» (Test Result), «Суммы анализов ЛДА» (LDA Totals) и «Результат по аналиту» (Analyte Results) также отображаются в отчете по результатам теста.

Таблица 1. Репрезентативные результаты теста Xpert Bladder Cancer Monitor и их интерпретация

Результат	Интерпретация
-----------	---------------

Результат	Интерпретация
<p>ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)</p> <p>См. Рисунок 3 и Рисунок 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Сумма анализов ЛДА (LDA Total) (результат применения алгоритма с использованием значений Ct для ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) равна пороговому значению или превышает его. Сумма анализов ЛДА (LDA Total) должна находиться в допустимом диапазоне от -20 до 20. ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. CIC: Не применяется. Результаты CIC не принимаются во внимание, поскольку мишени теста в положительных образцах могут создавать взаимные помехи с данным контролем. PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
<p>ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)</p> <p>См. Рисунок 5 и Рисунок 6</p>	<ul style="list-style-type: none"> Сумма анализов ЛДА (LDA Total) находится ниже порогового значения. ABL1: Значение Ct ABL1 находится в допустимом диапазоне. CIC: Значение Ct CIC находится в допустимом диапазоне. PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены
<p>НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)</p> <p>См. Рисунок 7 и Рисунок 8</p>	<p>Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено.</p> <ul style="list-style-type: none"> ABL1 и CIC: Ct ABL1 и/или Ct CIC не отвечают критериям приемлемости, или одна или несколько кривых роста не отвечают критериям приемлемости. PCC – ПРОЙДЕН (PASS); все контроли зондов пройдены. Слишком низкое содержание клеточного материала в образце, ПЦР была ингибирована, или образец не был взят должным образом.
<p>ОШИБКА (ERROR)</p>	<p>Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено.</p> <ul style="list-style-type: none"> PCC – НЕ ПРОЙДЕН (FAIL); все или одна из проверок в рамках контроля зондов не пройдены. Возможные причины ошибки могут состоять в том, что реакционная пробирка была заполнена ненадлежащим образом, выявлено нарушение целостности зонда реагента, превышено максимально допустимое давление или обнаружена ошибка позиционирования клапана.
<p>НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)</p>	<p>Наличие или отсутствие целевых мРНК не может быть установлено.</p> <ul style="list-style-type: none"> Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа. PCC – Неприменимо (NA)

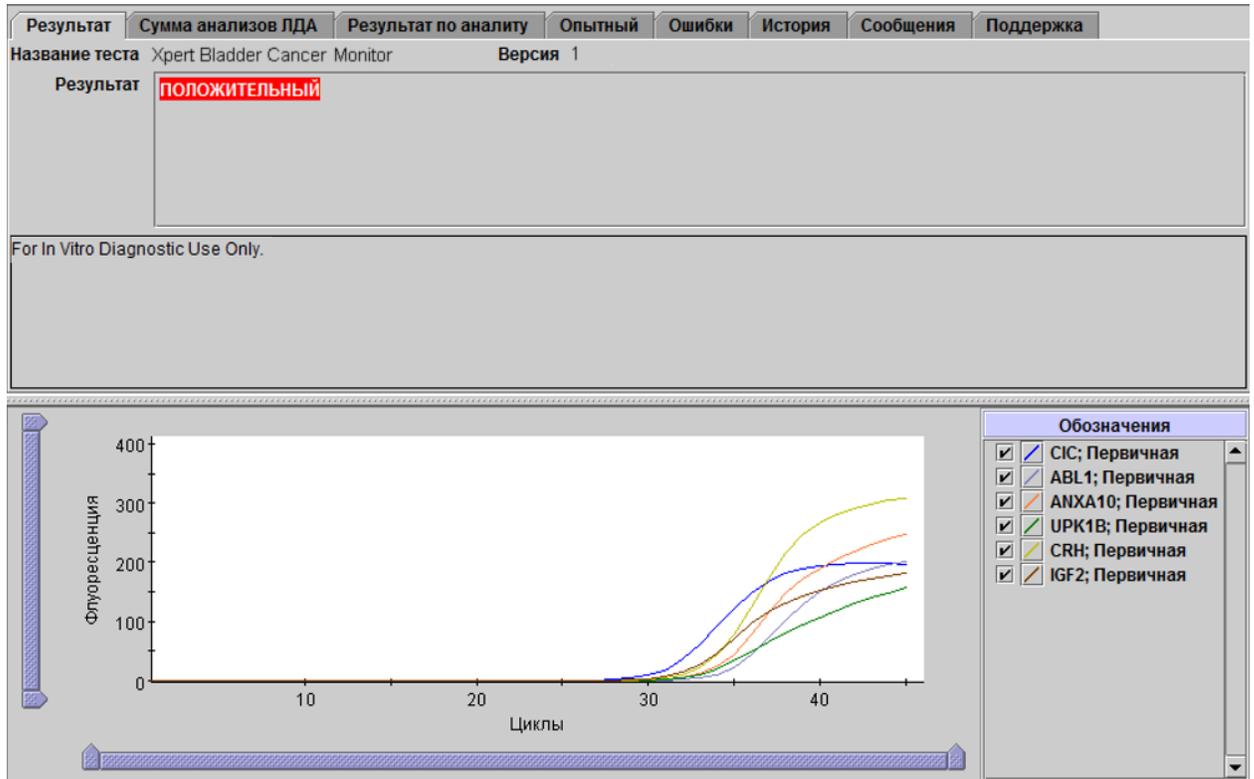


Рисунок 3. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (POSITIVE RESULT)

Результат	Сумма анализов ЛДА	Результат по аналиту	Опытный	Ошибки	История	Сообщения	Поддержка
Наименование категории	Мин. допустимый	Предел	Макс. допустимый	Сумма анализа ЛДА			
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,7375			

Рисунок 4. Сумма анализа ЛДА – ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (LDA Total – POSITIVE RESULT)

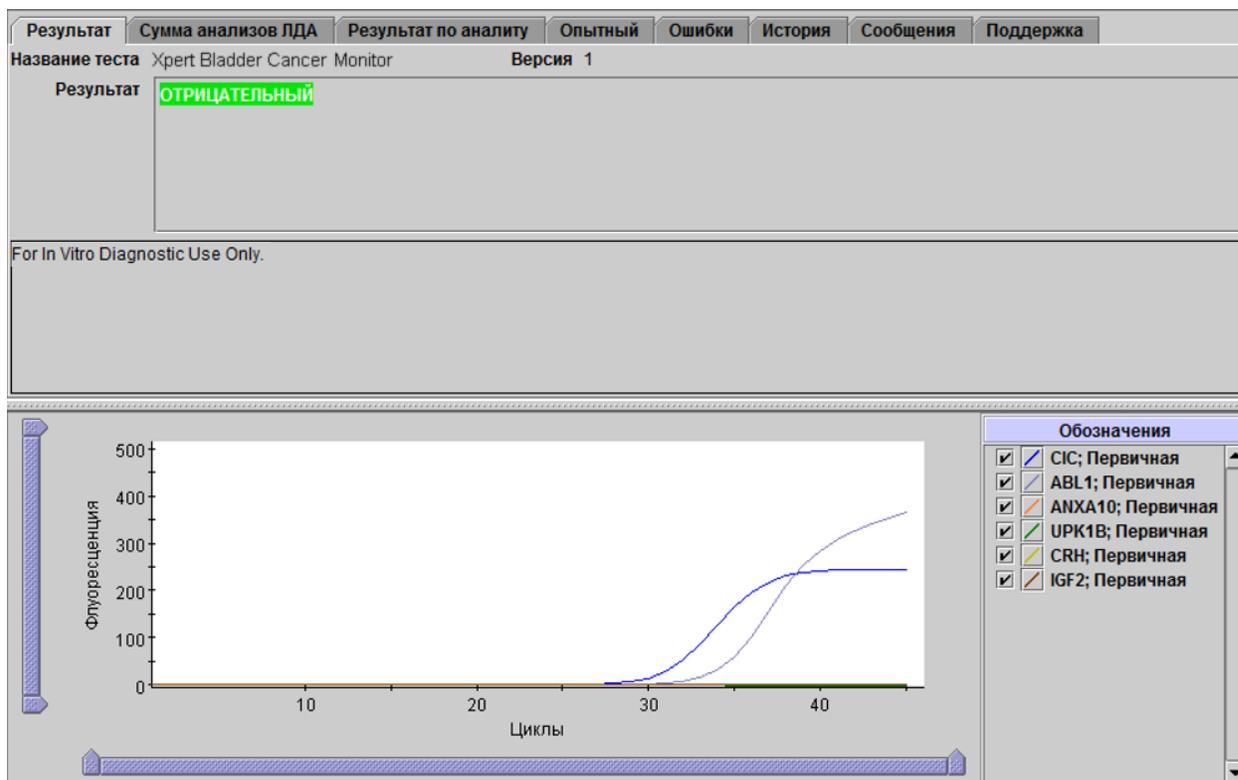


Рисунок 5. ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (NEGATIVE RESULT)

Наименование категории	Мин. допустимый	Предел	Макс. допустимый	Сумма анализа ЛДА
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,0138

Рисунок 6. Сумма анализа ЛДА – ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (LDA Total – NEGATIVE)

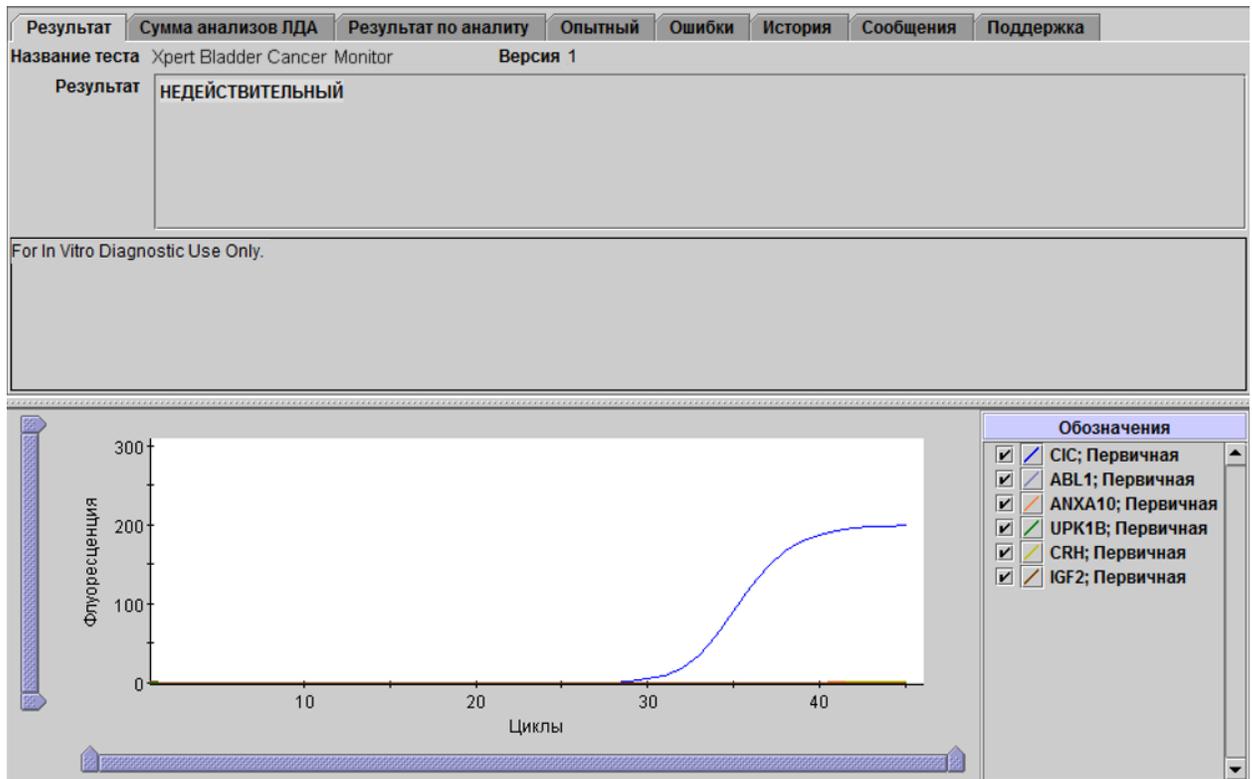


Рисунок 7. НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

Наименование категории	Мин. допустимый	Предел	Макс. допустимый	Сумма анализа ЛДА
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	-9999,0000

Рисунок 8. Сумма анализа ЛДА – НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (LDA Total – INVALID)

16 Повторное выполнение теста

16.1 Процедура повторного теста

Для выполнения повторного теста в случаях получения результата **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **ОШИБКА (ERROR)** используйте новый картридж (не допускайте повторного использования картриджа).

1. Извлеките новый картридж из набора.
2. См. Раздел 12.1 и Раздел 12.2.

17 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Monitor прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции, на образцах мочи, взятых у лиц в возрасте от 30 до 96 лет. Внесение изменений в эти процедуры может нарушить функциональные характеристики теста.
- Тест Xpert Bladder Cancer Monitor определяет наличие мРНК ABL1, CRH, IGF2, UPK1B и ANXA10 в образцах мочи, собранной естественным путем. Заболевания и медицинские препараты, повышающие уровень этих мРНК в моче, могут стать причиной получения положительного результата теста.
- Результаты, полученные с использованием теста Xpert Bladder Cancer Monitor, следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором образца, ненадлежащим обращением с образцом и его хранением, или со смешиванием образцов. Чтобы избежать получения ошибочных результатов, необходимо тщательно следовать указаниям, представленным во вкладыше-инструкции.
- Помехи проведению теста могут возникать в присутствии альбумина, билирубина, гемоглобина, цельной крови, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), нитрофурантоина и феназопиридина-НСI. Максимально переносимые уровни этих веществ, как указывается в Таблица 7, составляют 2,4 г/дл для альбумина, 11,25 мг/дл для билирубина, 0,96 г/дл для гемоглобина, 1 % для цельной крови, 6e6 КОЕ/мл для *Candida albicans*, 6e5 КОЕ/мл для *Escherichia coli*, 6e7 КОЕ/мл для *Pseudomonas aeruginosa*, 5,5e6 КОЕ/мл для BCG, 60 мг/дл для нитрофурантоина и 25,32 мг/дл для феназопиридина-НСI.
- Мутации или полиморфизмы в участках связывания праймеров или зондов могут привести к возникновению ошибочных, но правдоподобных результатов.

18 Ожидаемые значения

18.1 Значения для здоровых добровольцев и лиц, направленных урологом

В рамках исследования специфичности тест Xpert Bladder Cancer Monitor проводился для образцов мочи, полученных от здоровых добровольцев и направленных урологом лиц, у которых не отмечалось симптомов или наличия в анамнезе рака мочевого пузыря (см. также подраздел «Специфичность» в разделе «Клинические функциональные характеристики» ниже). Распределение сумм, полученных при проведении ЛДА, представлено в #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

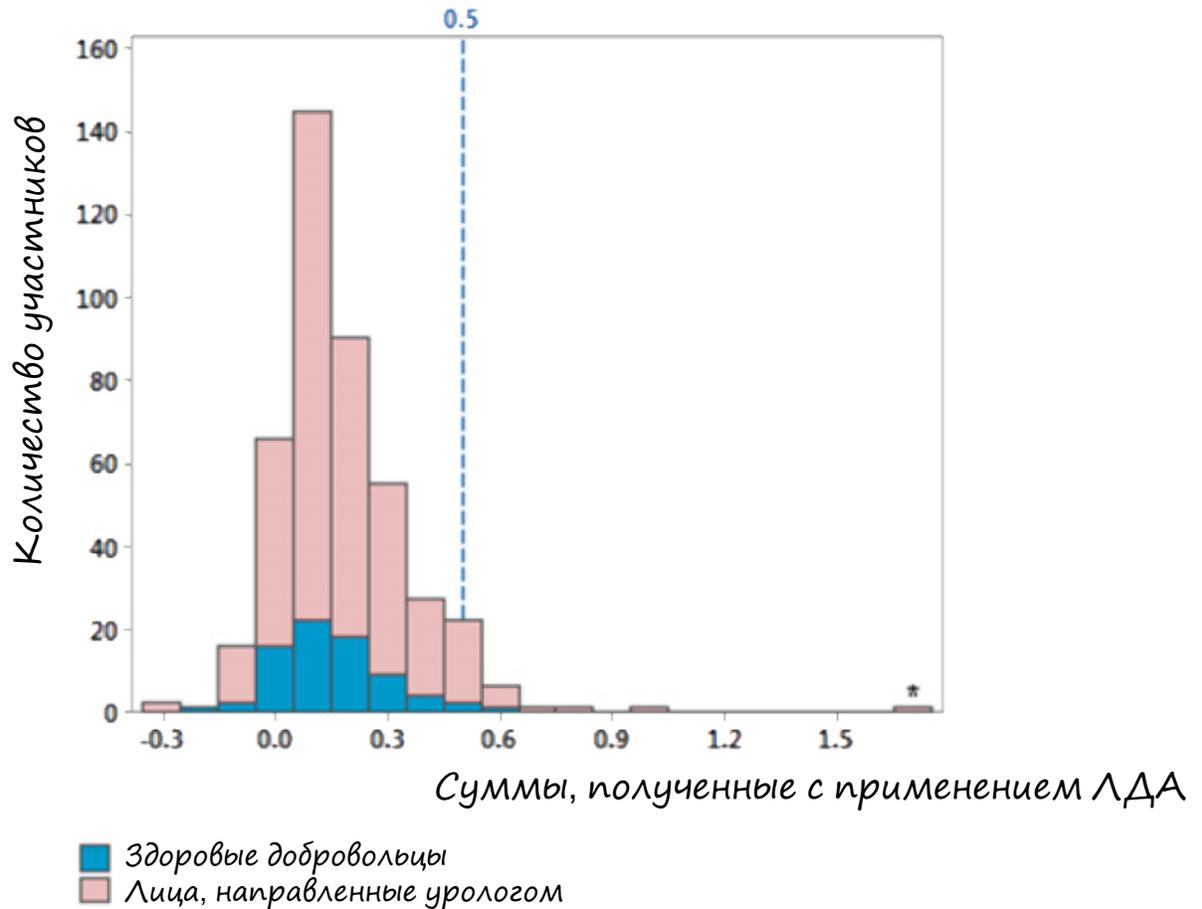


Рисунок 9. Гистограмма распределения сумм, полученных с применением ЛДА, для теста Bladder Cancer Monitor среди здоровых добровольцев и пациентов, направленных урологом

*У одного пациента диагностирован рак мочевого пузыря, выражающийся в максимальной сумме, полученной с применением ЛДА, (крайнее правое значение)

18.2 Значения для пациентов с наличием рака мочевого пузыря в анамнезе

Распределение сумм, полученных с применением ЛДА, для образцов, взятых в проспективном исследовании у лиц с первоначальным диагнозом или рецидивом рака мочевого пузыря в течение девяти месяцев до начала исследования, представлено в #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (См. также #unique_32). Распределение показано для лиц с положительным (ПОЛОЖ. (POS)) результатом теста, у которых на момент проведения данного теста, не отмечалось признаков рецидива рака мочевого пузыря (ОТРИЦ. (NEG)) согласно результатам цистоскопии и гистологии. Пороговое значение теста показано синей пунктирной линией.

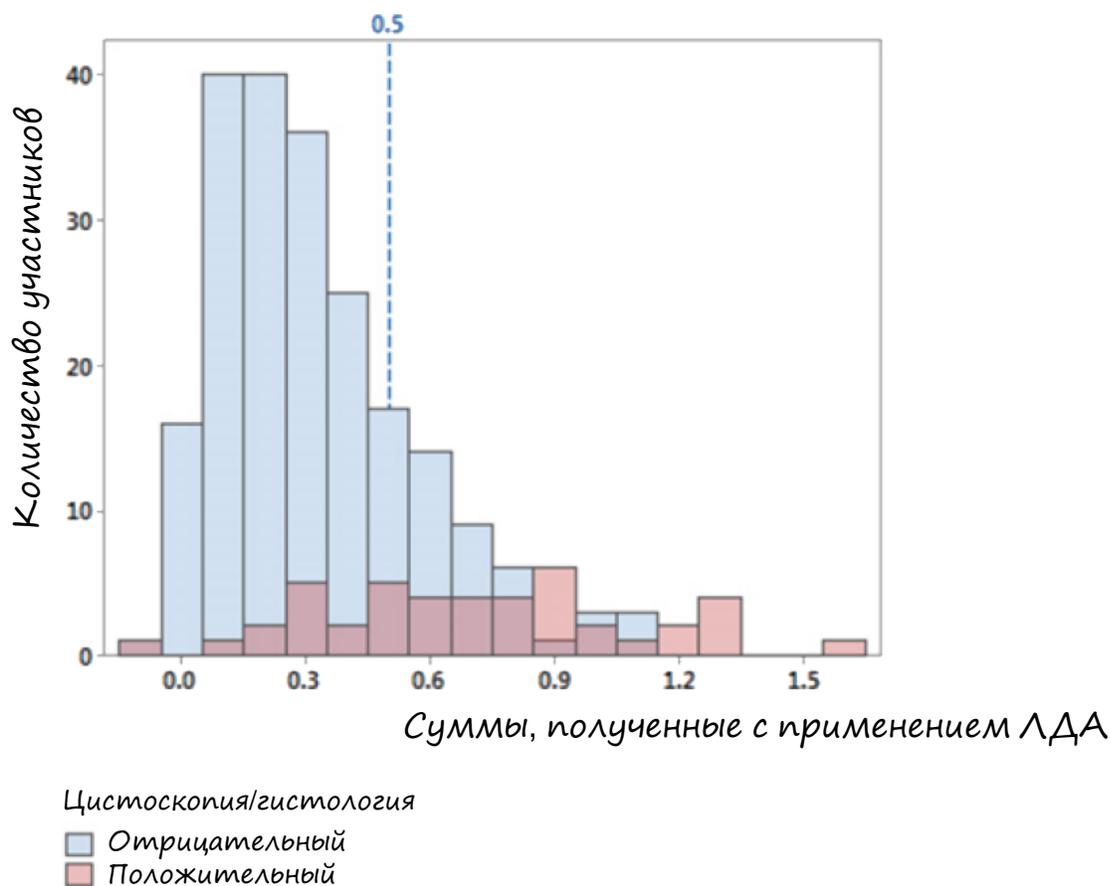


Рисунок 10. Гистограмма распределения сумм, полученных с применением ЛДА, для теста Xpert Bladder Cancer Monitor среди лиц с наличием рака мочевого пузыря в анамнезе

19 Функциональные характеристики

19.1 Функциональные характеристики по сравнению со стандартным методом

Функциональные характеристики теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивались в исследовательских центрах США, Канады и ЕС. Среди участников были лица, которым был поставлен первоначальный диагноз, или у которых имелись рецидивы рака мочевого пузыря в течение девяти месяцев до начала исследования. Образцы взятой естественным путем мочи отобранных участников изучались с помощью теста Xpert Bladder Cancer Monitor. Результаты тестов Xpert Bladder Cancer Monitor сравнивались с данными цистоскопии с гистологическим подтверждением положительных или подозрительных результатов цистоскопии. Пациенты с положительными или подозрительными результатами цистоскопии, но с отрицательными гистологическими результатами считались отрицательными по рецидивам рака мочевого пузыря. Лица с положительными и/или подозрительными цистоскопическими результатами, для которых не проводилось гистологическое исследование, исключались из анализов. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 363 участника, из которых 255 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Monitor.

Сводные демографические данные 255 участников исследования представлены в Таблица 2.

Таблица 2. Сводные демографические данные – исследование по выявлению рецидивов рака мочевого пузыря

Категория		N(%)	
Пол	Мужчины	204 (80,0 %)	
	Женщины	51 (20,0 %)	
Раса	Белые	244 (95,7 %)	
	Латиноамериканцы	2 (0,8 %)	
	Черные или афроамериканцы	7 (2,7 %)	
	Монголоиды	1 (0,4 %)	
	Другое	1 (0,4 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	46 (18,0 %)	
	Бывший курильщик	149 (58,4 %)	
	Никогда не курил	60 (23,5 %)	
Внутривенная терапия в анамнезе	Химиотерапия	71 (27,8 %)	
	Иммунотерапия	87 (34,1 %)	
	Лечение в анамнезе отсутствует	97 (38,0 %)	
Возраст (лет)		Среднее ± СО (диапазон)	
	Всего	255	71,1 ± 10,8 (30–96)
	Мужчины	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30–93)
	Женщины	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38–96)

В целом, тест Xpert Bladder Cancer Monitor продемонстрировал чувствительность на уровне 75,0 % и специфичность в 80,6 % относительно цистоскопии/гистологии (Таблица 3). Чувствительность для высокозлокачественных опухолей составила 84,0 % [(21/25) 95 % ДИ: 65,3–93,6]. Чувствительность для низкокзлокачественных опухолей составила 63,2 % [(12/19) 95 % ДИ: 41,0–80,9].

Таблица 3. Xpert Bladder Cancer Monitor в сравнении с цистоскопией/гистологией

	Цистоскопия/гистология			
		Полож.	Отриц.	Всего
Xpert Bladder	Полож.	33	41	74
	Отриц.	11	170	181
	Всего	44	211	255
	Чувствительность	75,0 % (95 % ДИ: 60,6–85,4)		
Специфичность	80,6 % (95 % ДИ: 74,7–85,3)			
PPV	44,6 % (95 % ДИ: 33,8–55,9)			
NPV	93,9 % (95 % ДИ: 89,4–96,4)			
Точность	79,6 % (95 % ДИ: 74,2–84,1)			

Цистоскопия/гистология	
Доля образцов, содержащих целевой анализ	17,3 % (95 % ДИ: 13,1–22,4)

Тесты Xpert Bladder Cancer Monitor для 96,1 % (249/259) образцов в исследовании были успешно выполнены с первой попытки с относительным количеством сомнительных результатов 3,9 %. В промежуточных случаях получены следующие результаты: 6 **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)**, 3 **ОШИБКА (ERROR)** и один **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**. Семь из десяти образцов с промежуточными результатами были протестированы повторно, шесть из которых дали достоверные результаты в повторном тесте. Общая частота успешно выполненных тестов составила 98,5 % (255/259).

19.2 Специфичность

В дополнение к клинической специфичности в 80,6 %, определенной в исследовании по мониторингу рака мочевого пузыря, было проведено многоцентровое проспективное исследование для определения специфичности теста Xpert Bladder Cancer Monitor у здоровых добровольцев и урологических пациентов без предыдущей истории или клинических признаков рака мочевого пузыря. Всего в данном исследовании было изначально задействовано 537 участников, из которых 508 были признаны соответствующими критериям отбора, и для которых были получены достоверные результаты Xpert Bladder Cancer Monitor. Таблица 4 содержит сводные данные о популяции пациентов.

Таблица 4. Сводные демографические данные – исследование специфичности Xpert Bladder Cancer Monitor

Категория	N(%)		
Пол	Мужчины	341 (67,1 %)	
	Женщины	167 (32,9 %)	
Курение в анамнезе	Курит в настоящее время	52 (10,2 %)	
	Бывший курильщик	196 (38,6 %)	
	Никогда не курил	260 (51,2 %)	
Рак в анамнезе	Рак МП в анамнезе ^a	73 (14,4 %)	
	Рак не МП в анамнезе	32 (6,3 %)	
	Отсутствие рака в анамнезе	403 (79,3 %)	
Возраст (лет)			Среднее ± СО (диапазон)
	Всего	508	62,1 ± 15,1 (19–91)
	Мужчины	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20–91)
	Женщины	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19–89)

^a МП=мочеполовая система

Общая специфичность теста Xpert Bladder Cancer Monitor у здоровых добровольцев и лиц, проходящих урологическое обследование, без рака в анамнезе или без клинических признаков рака мочевого пузыря составила 95,3 % (484/508). Образцы 98,6 % (73/74) здоровых волонтеров дали отрицательный результат в тесте Xpert Bladder Cancer Monitor. содержит сводные данные по общей специфичности и специфичности по группам Таблица 5.

Таблица 5. Хpert Bladder Cancer Monitor в сравнении с клиническим состоянием

Группа	N	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Специфичность (%) (95 % ДИ)
Здоровые добровольцы	74	Н/П	1	73	Н/П	98,6 % (92,7–99,8)
Другое	434	Н/П	23	411	Н/П	94,7 % (92,2–96,4)
Объединенные	508	Н/П	24	484	Н/П	95,3 % (93,1–96,8)

ИП = истинно положительные, ЛП = ложно-положительные, ИО = истинно отрицательные, ЛО = ложно-отрицательные. Другое = лица, которым назначена консультация уролога, без рака мочевого пузыря в анамнезе или без клинических признаков рака мочевого пузыря.

20 Аналитические функциональные характеристики

20.1 Минимальное количество тестируемого материала

Концентрации клеток и мРНК ABL1, которые сильно коррелируют между собой, в значительной степени варьируются между образцами мочи. ОТ-ПЦР ABL1 дает надежные результаты к циклу 36,0. ABL1 служит в качестве контроля адекватности образца (SAC), и в качестве максимально допустимой величины Ct для получения достоверного результата теста установлено значение 36,0, определяющее минимальное количество тестируемого материала. С использованием этого порога адекватности образца при тестировании 255 образцов собранной естественным путем мочи получены значения относительного количества сомнительных результатов 3,9 %, чувствительности 75,0 % и специфичности 80,6 % (см. Функциональные характеристики и стандарт лечения).

Функциональные характеристики теста проверялись вблизи порога адекватности образцов, а минимальная концентрация клеток, необходимая для удовлетворения требований по адекватности образцов, оценивалась на двух линиях клеток (SW780, ATCC® CRL-2169 и BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Сначала были приготовлены фоновые образцы (n=30), для чего отдельные образцы мочи смешивались с равными объемами реактива для транспортировки мочи Хpert и фильтровались для удаления эндогенных клеток. Для каждого образца мочи проводилось тестирование с двумя повторами с использованием каждой из двух партий реактивов. Во всех тестах был получен **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку не был обнаружен материал ABL1, или значение Ct превышало 36,0. Оставшиеся объемы фоновых образцов были собраны в пул и использовались в качестве разбавителя для разведения клеточных линий.

Минимальная концентрация клеток, требуемая для того чтобы в 19 из 20 повторов величина Ct для ABL1 не превышала 36,0, оценивалась по методу логистической регрессии путем тестирования 20 повторов как минимум при пяти концентрациях в течение трех дней проведения тестов. Исследование проводилось с использованием двух разных партий Хpert Bladder Cancer Monitor, Таблица 6 содержит сводную информацию по результатам.

Таблица 6. Минимальное количество тестируемого материала для Хpert Bladder Cancer Monitor

Клеточная линия	Оценка минимального количества тестируемого материала (клеток/мл в необработанном образце) (с логистическим преобразованием) (верхний и нижний 95 % доверительные интервалы)	
	Партия 1	Партия 2
SW780	13,4 (11,4–18,7)	12,4 (10,6–16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0–61,9)	22,5 (19,1–30,3)

20.2 Аналитическая специфичность

Праймеры и зонды теста Xpert Bladder Cancer Monitor предназначены для амплификации мРНК, позволяя избежать амплификации геномной ДНК человека. Чтобы определить, производится ли в тесте Xpert Bladder Cancer Monitor амплификация и детектирование геномной ДНК человека, образцы геномной ДНК человека (Promega G304A) вводились непосредственно в среду теста ОТ-ПЦР в количестве 40 нг/мл, 400 нг/мл и 4 мкг/мл. Выполнялось по восемь повторных тестов на каждую концентрацию геномной ДНК человека и по восемь – для контролей без добавления ДНК. Для всех мишеней (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH и IGF2) во всех повторных тестах были получены нулевые результаты для Ct (мишени не обнаружены). Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной реактивности с геномной ДНК человека в тестах Xpert Bladder Cancer Monitor. Также геномная ДНК человека в протестированных концентрациях не создавала помех реакции СІС.

20.3 Субстанции, препятствующие проведению анализа

В неклиническом исследовании проводилась оценка влияния 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста Xpert Bladder Cancer Monitor, включая три микроорганизма, которые могут присутствовать в образцах взятой естественным путем мочи.

Чтобы определить, приводит ли присутствие таких субстанций к получению ложно-отрицательных результатов, тестировались по восемь повторов отрицательных и по восемь повторов положительных образцов на каждую субстанцию. Растворы субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, приготавливались и тестировались в концентрациях, равных или превышающих указанные в списке (Таблица 7), где перечислены максимальные переносимые концентрации для каждой субстанции. Все индивидуальные образцы консервировались путем добавления к ним равного объема реактива для транспортировки мочи Xpert и затем объединялись для создания как отрицательного, так и положительного пулов. Субстанции и микроорганизмы разбавлялись с получением отрицательного и положительного пулов для тестирования.

Влияние каждой субстанции, потенциально способной препятствовать проведению анализа, на результаты, получаемые для положительных и отрицательных образцов, с несколькими повторами, оценивали путем сравнения значений сумм анализов ЛДА (LDA Total), получаемого в присутствии субстанции, со значениями суммы анализов ЛДА (LDA Total) для контролей без таковой субстанции.

Из 26 субстанций, потенциально препятствующих проведению теста, для двух микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 6e8 КОЕ/мл и *Candida albicans* в концентрации 6e7 КОЕ/мл в моче был получен **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат теста. Две субстанции, нитрофурантоин (при 75 мг/дл) и феназопиридин-НСІ (при 33,75 мг/дл) давали результат **(ОШИБКА) ERROR**. Статистически значимые эффекты ингибирования, когда значения суммы анализов ЛДА (LDA Total) отличались более чем на две величины стандартного отклонения от среднего значения контроля, обнаружены для шести субстанций: альбумин (при 3 г/дл), гемоглобин (при 1,2 г/дл), *Escherichia coli* (при 6e6 КОЕ/дл), билирубин (при 15 мг/дл), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (при 2,2e7 КОЕ/мл) и цельная кровь (при 1,5 %). Для этих субстанций было проведено титрование, и были определены максимально переносимые концентрации (Таблица 7).

Таблица 7. Протестированные субстанции и максимально переносимые концентрации

Анализируемое вещество	Тестируемая концентрация*	
	(Единицы СИ)	(Перев. единицы)
Возможные компоненты мочи		
Альбумин	30 г/л	2,4 г/дл
Аскорбиновая кислота (витамин С)	342 мкмоль/л	6 мг/дл
Билирубин (неконъюгированный)	192,4 мкмоль/л	11,25 мг/дл
Кофеин	308 мкмоль/л	598 мкг/л
Этанол	21,7 ммоль/л	100 мг/дл
Глюкоза	6,7 ммоль/л	120 мг/дл
Гемоглобин	12 г/л	0,96 г/дл
Лейкоциты	неприменимо	1e5 /мл

Анализируемое вещество	Тестируемая концентрация*	
	(Единицы СИ)	(Перев. единицы)
Мочевая кислота	0,5 ммоль/л	9 мг/дл
Хлорид натрия	128,3 ммоль/л	750 мг/дл
Никотин	6,2 мкмоль/л	100,6 мкг/дл
Цельная кровь	неприменимо	1 % по объему
Возможные микроорганизмы-контаминанты		
<i>Candida albicans</i>	неприменимо	6e6 КОЕ/мл
<i>Escherichia coli</i>	неприменимо	6e5 КОЕ/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	неприменимо	6e7 КОЕ/мл
Терапевтические агенты		
Ацетаминофен	199 мкмоль/л	30 мкг/мл
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	неприменимо	5,5e6 КОЕ/мл
Доксициклин	67,5 мкмоль/д	3 мг/дл
Митомицин С	448,7 мкмоль/л	15 мг/дл
Ацетилсалициловая кислота	3,62 ммоль/л	65,2 мг/дл
Тиотепа	1,7 ммоль/л	32,6 мг/дл
Ампициллин	152 мкмоль/л	1,72 мг/дл
Доксорубин-НСI	1,1 ммоль/л	64,3 мг/дл
Нитрофурантоин	2,5 ммоль/л	60 мг/дл
Феназопиридин-НСI	1,0 ммоль/л	25,32 мг/дл
Триметоприм	2,1 ммоль/л	60 мг/дл
*Концентрации даны для (чистой) мочи без консервантов		

20.4 Контаминация продуктами предыдущей реакции

Исследование проводилось с целью показать, что применение одноразовых автономных картриджей GeneXpert позволяет минимизировать контаминацию из высокоположительных образцов проб в последующие отрицательные образцы, исследуемые в том же модуле GeneXpert. В этом исследовании в одном и том же модуле GeneXpert выполнялось тестирование образца с высоким положительным результатом на рак мочевого пузыря, после чего тестировался отрицательный образец. Высокоположительный образец состоял из клеток линий SW780 (ATCC® CRL-2169) в концентрации 1,5e5 клеток/мл и BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) в концентрации 2,5e4 клеток/мл в фоновом растворе, содержащем 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % синтетической мочи. Схему тестирования повторяли 43 раза в одном и том же модуле GeneXpert с применением 21 высокоположительного и 22 отрицательных образцов. Для всех 21 высокоположительных образцов получен правильный **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (POSITIVE)** результат. Для двадцати одного отрицательного образца был получен правильный **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (NEGATIVE)** результат, а для одного отрицательного образца – **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат, поскольку значение Ct выходило за пределы допустимого диапазона.

20.5 Воспроизводимость теста

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивалась с использованием панели из пяти образцов, приготовленных в фоновой матрице, состоящей из 50 % реактива для транспортировки мочи Xpert и 50 % мочи, которые покрывали весь регистрируемый диапазон ЛДА (LDA). Два оператора в каждом из трех исследовательских центров тестировали одну панель из пяти образцов в течение девяти дней проведения тестов (пять образцов x

девять дней x два оператора x два повтора x три центра). В каждом из трех центров тестирования использовали три партии картриджей Xpert Bladder Cancer Monitor. Тест Xpert Bladder Cancer Monitor выполнялся с использованием протокола Xpert Bladder Cancer Monitor.

Воспроизводимость теста Xpert Bladder Cancer Monitor оценивалась по значению суммы анализов ЛДА (LDA Total) для каждого образца в сравнении с ожидаемыми значениями. Средние значения, стандартное отклонение (СО) и коэффициент вариации (КВ) между центрами, партиями, днями и операторами, а также в пределах теста для каждого компонента панели представлены в Таблица 8.

Таблица 8. Сводные данные по воспроизводимости

Ожидаемая сумма анализов ЛДА (LDA Total)	Действительная (95% ДИ)	N	Центр/ прибор		Партия		День		Оператор/ цикл		В пределах цикла		Всего	
			СО	(%) ^a	СО	(%) ^a	СО	(%) ^a	СО	(%) ^a	СО	(%) ^a	СО	КВ
-0,01	0,00 (-0,03, 0,03)	108	0,00	0,00	0,01	44,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	55,7	0,02	19,06
0,32	0,35 (0,16, 0,54)	108	0,00	0,00	0,04	16,8	0,03	12,7	0,02	6,0	0,08	64,5	0,10	0,28
0,57	0,60 (0,47, 0,73)	108	0,00	0,00	0,04	47,7	0,01	2,8	0,00	0,0	0,05	49,5	0,06	0,11
0,62	0,69 (0,49, 0,89)	108	0,00	0,00	0,06	35,7	0,00	0,0	0,04	16,2	0,07	48,1	0,10	0,15
1,27	1,28 (1,13, 1,43)	108	0,00	0,00	0,07	72,0	0,00	0,1	0,00	0,0	0,04	27,9	0,08	0,06

^a (%) представляет собой влияние компонента дисперсии на итоговый КВ.

21 Литература

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

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Сообщите о серьезных инцидентах, связанных с испытанием, в Cepheid и компетентный орган государства-члена, в котором произошел серьезный инцидент.

Контактная информация

США

Телефон: + 1 888 838 3222

Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319

Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Условные обозначения

Символ	Значение
	Номер по каталогу
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>
	Маркировка CE – Европейское соответствие

Символ	Значение
	Не использовать повторно
	Предупреждение
	Срок годности
	Код партии
	См. инструкцию по применению
	Предупреждение
	Производитель
	Страна производства
	Содержит достаточное количество для <i>n</i> тестов
	Контроль
	Температурные ограничения
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Биологические риски
	Уполномоченный представитель в Швейцарии
	Импортер



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300 Факс: + 33 563 825 301



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



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



25 История изменений

Раздел	Описание изменения
Таблица условных обозначений	В таблицу условных обозначений добавлены символы «CH REP» (Представитель в Швейцарии) и «Импортер», а также их определения. Добавлен символ «CH REP» (Представитель в Швейцарии) с адресом в Швейцарии.
История редакций документа	Обновлена таблица истории изменений.