

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Brugsanvisning

IVD CE

Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

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[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid registreret i USA og andre lande.

Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

KØBET AF DETTE PRODUKT GIVER KØBEREN DEN IKKE-OVERDRAGELIGE RET TIL AT BRUGE DET I OVERENSSTEMMELSE MED DENNE BRUGSANVISNING. INGEN ANDRE RETTIGHEDER FORMIDLES UDTRYKKELIGT, VED IMPLIKATIONER ELLER VED AFSKÆRELSE (ESTOPPEL). DESUDEN ER DER INGEN RETTIGHEDER TIL VIDERESALG VED KØB AF DETTE PRODUKT.

© 2016–2023 Cepheid.

Se afsnittet Revisionshistorik for en udførlig liste over ændringer.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Kun til *in vitro*-diagnostik.

1 Handelsnavn

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Tilsigtet brug

Xpert Bladder Cancer Detection, der udføres på Cepheid GeneXpert[®]-instrumentsystemerne, er en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test beregnet til at overvåge tilbagefaldet af blærekræft hos voksne patienter, som tidligere er blevet diagnosticeret med blærekræft. Testen benytter et urinpræparat og måler niveauet af fem mål-mRNA-stoffer (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) ved brug af Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)-metoden i realtid. Xpert Bladder Cancer Detection er indiceret som en hjælp til almindelig klinisk evaluering i overvågningen af tilbagefald af blærekræft hos voksne patienter, der tidligere er diagnosticeret med blærekræft og bør anvendes sammen med andre kliniske foranstaltninger til at vurdere sygdomstilbagefald.

4 Resumé og forklaring

Urothelial blærecancer (UBC) er den 7. mest udbredte form for cancer blandt mænd og den 17. mest udbredte cancer blandt kvinder på verdensplan.¹ UBC er mest udbredt i industriland og er den 4. og 9. mest udbredte cancer hos hhv. mænd og kvinder i Vesten. Femoghalvfjerds procent af nylig diagnosticerede UBC-tilfælde er ikke-muskelinvasive cancer, mens 25 % af de resterende diagnoser er muskelinvasive, som kræver radikale interventioner.¹ Hyppigheden af UBC kombineret med den højeste recidivrate blandt alle cancertyper belaster sundhedssystemerne med en enorm omkostningsbyrde. Incidensen af UBC er dalet i bestemte lande og menes at være forbundet med et fald i tobaksforbrug og forbedret erhvervshygiejne i højrisikoerhverv. Globalt menes belastningen imidlertid at være stigende, primært i udviklingslandene, især i Kina, hvor rygning er udbredt, og befolkningstallet er højt. Prævalensraten af UBC er den højeste af alle urologiske cancer.¹ I USA stiger incidensen af blærecancer fortsat i den aldrende befolkning, med de seneste estimater på flere end 74.000 tilfælde i 2015. Desuden lever over 500.000 patienter i USA med blærecancer.² I EU er den standardiserede incidensrate efter alder 27 pr. 100.000 for mænd og seks pr. 100.000 kvinder. Incidens, prævalens og mortalitet varierer mellem regioner og lande.¹ Blærecancer rammer hyppigst folk over 60 år i USA og Europa.² Incidensraten er næsten fire gange højere hos mænd end hos kvinder og er højest blandt hvide.²

Blærecancersymptomer er oftest mikroskopisk eller smertefri svær hæmaturi, hvilket ses hos ca. 80-90 % af patienter diagnosticeret med blærecancer. Personer, der først ses med en fremskreden sygdom, har i reglen symptomer såsom ryg- eller bækkensmerter, foruden hæmaturi. Den kliniske præsentation for hovedparten af patienter er ikke bemærkelsesværdig, og en diagnose vil være baseret på flere invasive tests.

Blærecancer har den højeste recidivrate af alle maligniteter, ofte op til 70 % i løbet af fem års vellykket behandling. Selv om de fleste blærecancerpatienter kan behandles med succes uden at organer fjernes, vil hovedparten af patienter opleve recidiv eller progression. Den høje recidiv-/progressionsrate kræver omhyggelig og nøjagtig overvågning som led i en tidlig diagnosticering og behandling. Denne overvågning forbedrer chancerne for overlevelse betydeligt.³

På nuværende tidspunkt er der et behov for bedre sensitivitet og en forbedring af behandlingstider for tests for symptomatiske patienter. Xpert Bladder Cancer Detection anvender Cepheid GeneXpert-instrumentsystemer til at måle ekspresion af fem mRNA-mål i en afgivet urinprøve i en lukket kassette. Denne brugervenlige og hurtige metode kræver mindre end to minutters aktiv tid med en samlet behandlingstid på ca. 90 minutter.

5 Procedurens princip

GeneXpert-instrumentssystemerne automatiserer og integrerer prøvebehandling, nukleinsyreamplifikation og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af polymerase kædereaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)-analyser og omvendt transkriptase (Reverse Transcriptase, RT-PCR)-analyser i realtid. Systemerne består af et instrument og en PC med forudinstalleret software til at udføre tests og vise resultaterne. Systemerne kræver, at der bruges kassetter til engangsbrug, som indeholder PCR-reagenserne og er vært for PCR-processen. Da kassetterne er lukkede, og prøver aldrig kommer i kontakt med instrumentmodulernes aktive dele, bliver krydskontamination mellem prøver minimeret. For en fuld beskrivelse af systemet henvises til *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert Bladder Cancer Detection inkluderer reagenser til påvisning af fem mRNA-mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2). ABL1 fungerer som prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC). ABL1 sikrer, at prøven indeholder menneskeceller og menneske-DNA. Et gyldigt testresultat kræver et positivt ABL1-signal. En probekontrol (PCC) er inkluderet for at verificere reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet. En Cepheid intern kontrol (CIC), som er beregnet til at påvise prøveassocieret hæmning af RT-PCR i realtid, er inkluderet i hver kassette.

Urinpræparater skal først behandles med Xpert®-reagenskittet til urintransport ved, at der overføres 4,5 ml urin til reagensrøret til urintransport, hvorpå røret vendes tre gange, så indholdet blandes. Overførselspipetten, der følger med Xpert Bladder Cancer Detection, benyttes til at overføre 4 ml behandlet urin til kassettenes prøvekompartiment.

Alle reagenser, der skal bruges til prøveklargøring, og RT-PCR-analyse findes allerede i kassetten. Celler i urinpræparatet fanges på et filter og lyseres ved sonikering. Den frigivne nukleinsyre elueres, blandes med tørre RT-PCR-reagenser, og opløsningen overføres til reaktionsrøret til RT-PCR og påvisning. Der går ca. 90 minutter til der foreligger et resultat.

Xpert Bladder Cancer Detection viser **POSITIVE (POSITIVE)** eller **NEGATIVE (NEGATIVE)** testresultater baseret på resultaterne af en algoritme i en lineær diskriminantanalyse (LDA), som benytter cyklusærskel (Ct)-resultaterne for de fem mRNA-mål. Det er ikke nødvendigt at påvise alle mRNA-mål for at få et **POSITIVT (POSITIVE)** testresultat.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materialer

Xpert Bladder Cancer Detection-kittet indeholder nok reagenser til at behandle 10 kvalitetskontrolprøver og/eller urinpræparater behandlet med Xpert-reagenskit til urintransport (katalog-nr. GXUTR-CE-30). Xpert Bladder Cancer Detection-kittet indeholder følgende:

Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter med integrerede reaktionsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørrede) • Elueringsreagens 	1 af hver pr. kassette 1,5 ml pr. kassette
Overførselspipetter til engangsbrug	1 pose med 10 stk. pr. kit
CD	1 pr. kit
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinitionsfil • Brugsanvisning (indlægsseddel) 	

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller <https://www.cepheidinternational.com> under fanen **SUPPORT**.

Bemærk Det bovine serumalbumin (BSA) i perlerne i dette produkt blev produceret og fremstillet udelukkende af bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene; dyrene bestod test før og efter slagting. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer.

7 Opbevaring og håndtering

- Opbevar Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter og reagenser ved 2–28 °C.
- Åbn ikke låget på kassetten, før du er klar til at udføre testen.
- Anvend kassetten inden for 30 minutter efter åbning af låget.
- Brug ikke en kassette, der er lækker.

8 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- Xpert-reagenskit til urintransport (katalog-nr. GXUTR-CE-30) til behandling af primære urinpræparater. Kittet består af et rør med Xpert-reagens til urintransport og en overførselspipette.
- GeneXpert Dx-instrument eller GeneXpert Infinity-systemer (katalognummeret varierer efter konfiguration): GeneXpert-instrument, computer, strekkodescanner, betjeningsvejledning.
 - Til GeneXpert Dx-systemet: GeneXpert Dx-software version 4.7b eller nyere
 - Til GeneXpert Infinity-80- og Infinity-48s-systemer: Xpertise-software version 6.4b eller nyere
- Printer: Hvis en printer er påkrævet, skal du kontakte Cepheids tekniske support for at arrangere køb af en anbefalet printer.

9 Advarsler og forholdsregler

- Kun til *in vitro*-diagnostik.
- Alle biologiske prøver skal behandles som værende i stand til at overføre smitstoffer. Alle humane prøver skal behandles med brug af standardforholdsregler. Retningslinjer for præparathåndtering er tilgængelige hos Verdenssundhedsorganisationen eller USA's Centers for Disease Control and Prevention (Centre for sygdomsbekæmpelse og -forebyggelse).
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Testens ydeevneegenskaber er kun blevet fastlagt med de præparatyper, der er anført i afsnittet Tilsigtet brug. Denne analyses ydeevne med andre præparatyper eller prøver er ikke blevet evalueret.
- Urinprøver skal behandles med Xpert-reagenskit til urintransport (katalog-nr. GXUTR-CE-30).
- En Xpert Bladder Cancer Detection-kassette må kun åbnes, når der tilsættes prøve behandlet med Xpert-reagens til urintransport.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt eller rystet.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert Bladder Cancer Detection-kassette til engangsbrug anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke brugte kassetter.
- Engangspipetten anvendes til at overføre ét præparat. Genanvend ikke brugte engangspipetter.
- Brug ikke en kassette, hvis den ser ud til at være våd, eller, hvis forseglingen på låget ser ud til at være brudt.
- Anbring ikke etiketten med prøve-ID på kassettelåget eller på strekkodeetiketten.
- God laboratoriepraksis, herunder skift af handsker mellem håndtering af patientpræparater, anbefales for at undgå kontaminering af præparater eller reagenser.
- Søg vejledning fra personale ansvarligt for miljøaffald på din institution vedrørende bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser. Læs statslige, territoriale eller lokale forordninger, da disse kan adskille sig fra nationale forordninger. Dette materiale kan udvise egenskaber svarende til farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke procedurer. Institutioner skal overholde deres krav til bortskaffelse af farligt affald.

10 Kemiske farer

I henhold til forordning (EU) nr. 1272/2008 (CLP) anses materialet ikke som værende farligt.

11 Prøveindsamling, transport og opbevaring

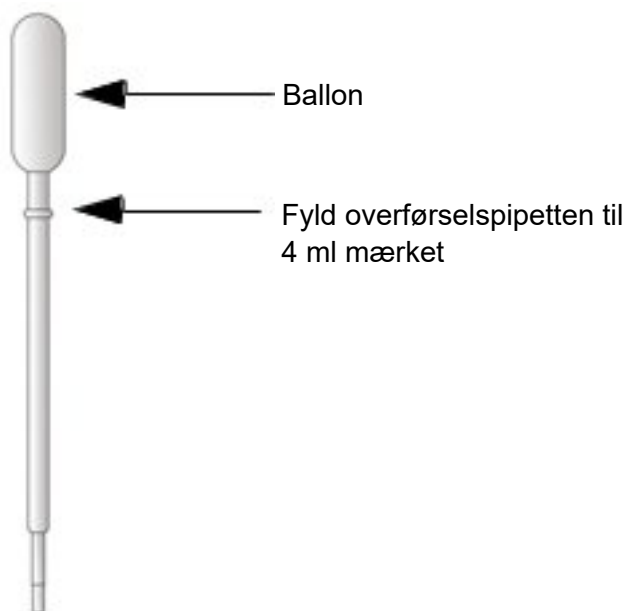
- Må kun anvendes med urinpræparater behandlet med Xpert-reagenskit til urintransport (katalog-nr. GXUTR-CE-30). Følg fabrikantens anvisninger til opsamling og håndtering af urinprøver.
- Urinpræparater bør overføres til Xpert-reagensrør til urintransport senest en time efter den primære indsamling. Inden overførslen af urin til Xpert-reagensrøret til urintransport skal det kontrolleres, at urimbægeret er blevet vendt tre gange, så indholdet er blevet blandet.
- Urinpræparater, der opbevares i Xpert-reagensrør til urintransport, skal transporteres til laboratoriet ved 2–28 °C.
- Urinpræparater i Xpert-reagensrør til urintransport er stabile i op til syv dage ved 2–28 °C, inden testning med Xpert Bladder Cancer Detection.

12 Procedure

12.1 Klargøring af kassetten

Vigtigt Start testen inden for 30 minutter efter tilsætning af prøven til kassetten.

1. Tag kassetten ud af pakken.
2. Vend røret med Xpert-reagens til urintransport tre gange for at blande indholdet.
3. Åbn kassetelåget.
4. Åbn låget på transportrøret.
5. Fyld prøven til 4 ml mærket.
 - a) Klem ballonen på overførselspipetten.
 - b) Før pipetten ned i transportrøret.
 - c) Slip ballonen, så overførselspipetten fyldes til 4 ml mærket.
 - d) Opbevar den resterende prøvemængde ved 2–28 °C i tilfælde af, at der skal udføres en ny test.



Figur 1. Xpert Bladder Cancer Detection-overførselspipette

6. Tøm indholdet af pipetten i prøvekompartimentet på kassetten.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Detection-kassette (set ovenfra)

7. Luk kassettelåget.

12.2 Start af testen

Vigtigt Inden testen startes, skal det sikres, at analysedefinitionsfilen (ADF) for Xpert Bladder Cancer Detection er importeret til softwaren.

Dette afsnit indeholder en liste over standardtrinnene til betjening af GeneXpert-instrumentssystemet. Du kan finde detaljerede anvisninger i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*, afhængigt af den model, der bruges.

Bemærk De trin, du skal følge kan være nogle andre, hvis systemadministratoren har ændret systemets standardarbejdsgang.

1. Tænd for GeneXpert-instrumentssystemet:

- Hvis du bruger GeneXpert Dx-instrumentet, skal du først tænde instrumentet og dernæst tænde computeren. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet til GeneXpert Dx-softwaren på Windows®-skrivebordet.

eller

- Hvis du bruger GeneXpert Infinity-instrumentet, skal du tænde instrumentet. Xpertise-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet for Xpertise-softwaren på Windows-skrivebordet.

2. Log på GeneXpert instrumentssystem-softwaren ved hjælp af dit brugernavn og din adgangskode. I GeneXpert-systemvinduet skal du klikke på **Opret test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikke på **Bestillinger (Orders)** og **Bestil test (Order Test)** (Infinity). Vinduet **Opret test (Create Test)** åbner.

3. Scan eller skriv prøve-id'et (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-id'et (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-id'et (Sample ID) er indtastet korrekt. Prøve-ID'et (Sample ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet Vis resultater (View Results) og alle rapporter. Dialogboksen Scan kassette (Scan Cartridge) vises.

4. Scan strekkoden på Xpert Bladder Cancer Detection-kassetten. Vinduet Opret test (Create Test) vises. Ved hjælp af strekkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: Vælg analyse (Select Assay), Reagens-parti-ID (Reagent Lot ID), Kassette-SN (Cartridge SN).

5. Klik på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Indtast dit kodeord, hvis du bliver bedt om det.

6. På GeneXpert Infinity-systemet, skal du anbringe kassetten på transportbåndet. Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører og den brugte kassette bliver anbragt i affaldsbeholderen.

eller

På GeneXpert Dx-instrumentet:

- Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
- Luk lågen. Testen starter og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
- Vent med at åbne modullågen indtil systemet frigiver lågelåsen. Fjern kassetten.

- d) Bortskaf brugte kassetter i den relevante præparataffaldsbeholder i henhold til din institutions standardpraksis. Se Afsnit 9. Advarsler og forholdsregler.

13 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*, afhængigt af det instrument, der bruges.

1. Klik på ikonet **Vis resultater (View Results)** for at se resultater.
2. Når testen er fuldført, skal du klikke på knappen **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater (View Results) for at få vist og/eller generere en rapport i PDF-format.

14 Kvalitetskontrol

Indbyggede kvalitetskontroller

Hver test inkluderer en intern kontrol (CIC), en probekontrol (PCC) og en ABL1-kontrol.

- **Cepheid intern kontrol (CIC):** CIC er en Armored RNA®-kontrol i form af en tør perle, der er inkluderet i hver kassette for at påvise præparatassocieret hæmning af RT-PCR. CIC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier.
- **Probekontrol (PCC):** Inden starten af PCR måler GeneXpert-instrumentssystemet fluorescenssignalet fra proberne for at overvåge rehydrering af perler, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. PCC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier.
- **ABL1-kontrol:** Denne prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC) sikrer, at prøven indeholder menneskeceller og menneske-RNA. Et gyldigt testresultat kræver et ABL1-signal. Negativ ABL1 angiver, at prøven ikke indeholder en tilstrækkelig mængde menneskeceller, eller at prøven er forringet.
- **Eksterne kontroller (medfølger ikke):** De eksterne kontroller skal bruges i overensstemmelse med kravene fra relevante lokale, statslige og føderale akkrediteringsorganisationer.

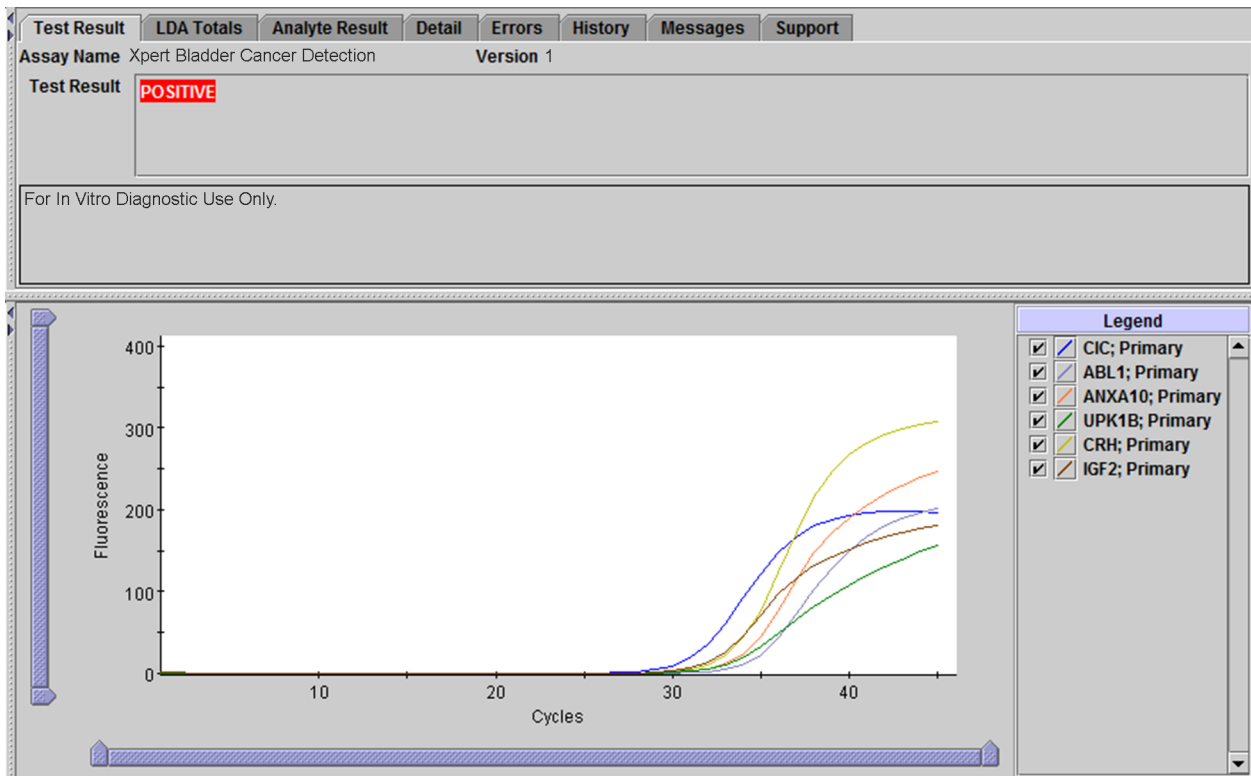
15 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert-instrumentssystemet ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** på fanen Testresultat (Test Result), Samlet LDA (LDA Totals) og Analytresultat (Analyte Result). Testresultat (Test Result), Samlet LDA (LDA Totals) og Analytresultat (Analyte Result) vises også på Testrapport (Test Report).

Tabel 1. Repræsentative resultater og fortolkning af Xpert Bladder Cancer Detection

Resultat	Fortolkning
----------	-------------

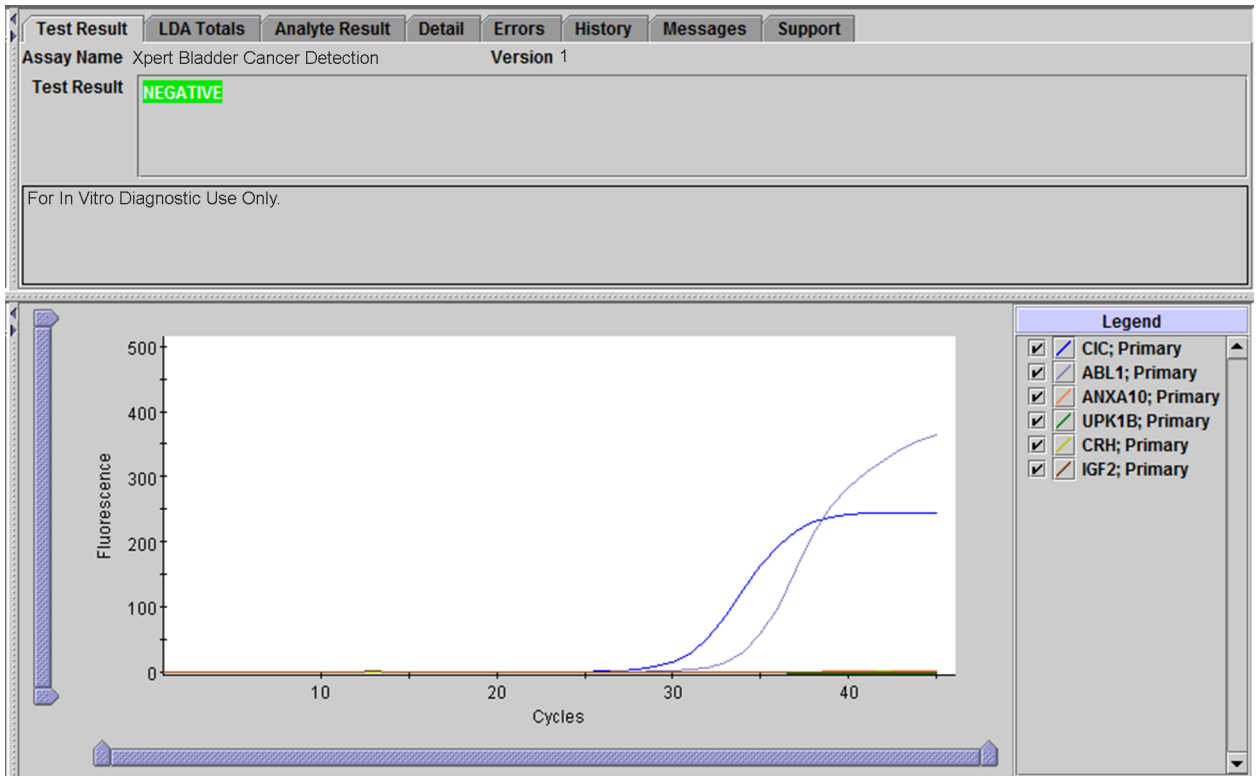
Resultat	Fortolkning
POSITIV (POSITIVE) Se Figur 3 og Figur 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Samlet LDA (resultatet af en algoritme, der bruger Ct-værdierne for ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) er lig med, eller ligger over, skæringsværdien. • Samlet LDA skal ligge inden for det gyldige område på -20 til 20. • ABL1: ABL1 Ct ligger inden for det gyldige område. • CIC: Ikke relevant. Der ses bort fra CIC-resultaterne, da analysemålene i positive prøver kan interferere med denne kontrol. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået
NEGATIV (NEGATIVE) Se Figur 5 og Figur 6.	<ul style="list-style-type: none"> • Samlet LDA ligger under skæringsværdien. • ABL1: ABL1 Ct ligger inden for det gyldige område. • CIC: CIC Ct ligger inden for det gyldige område. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 7 og Figur 8.	Tilstedeværelse eller fravær af mål-mRNA kan ikke afgøres. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 og CIC: ABL1 Ct og/eller CIC Ct opfylder ikke acceptkriterier, eller én eller flere vækstkurver opfylder ikke acceptkriterier. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået • Celleindholdet i prøven er for lavt, PCR var hæmmet, eller prøven blev ikke indsamlet korrekt.
FEJL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær af mål-mRNA kan ikke afgøres. <ul style="list-style-type: none"> • PCC MISLYKKET (PCC FAIL); alle eller et af probekontrolresultaterne er mislykket. • Mulige årsager til fejlen kan skyldes, at reaktionsrøret blev fyldt forkert, der blev registreret et integritetsproblem med reagensproben, trykgrænserne blev overskredet, eller der blev registreret en fejl med en ventilposition.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær af mål-mRNA kan ikke afgøres. <ul style="list-style-type: none"> • Et INTET RESULTAT (NO RESULT) angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang. • PCC – Ikke relevant (NA)



Figur 3. POSITIVT RESULTAT

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

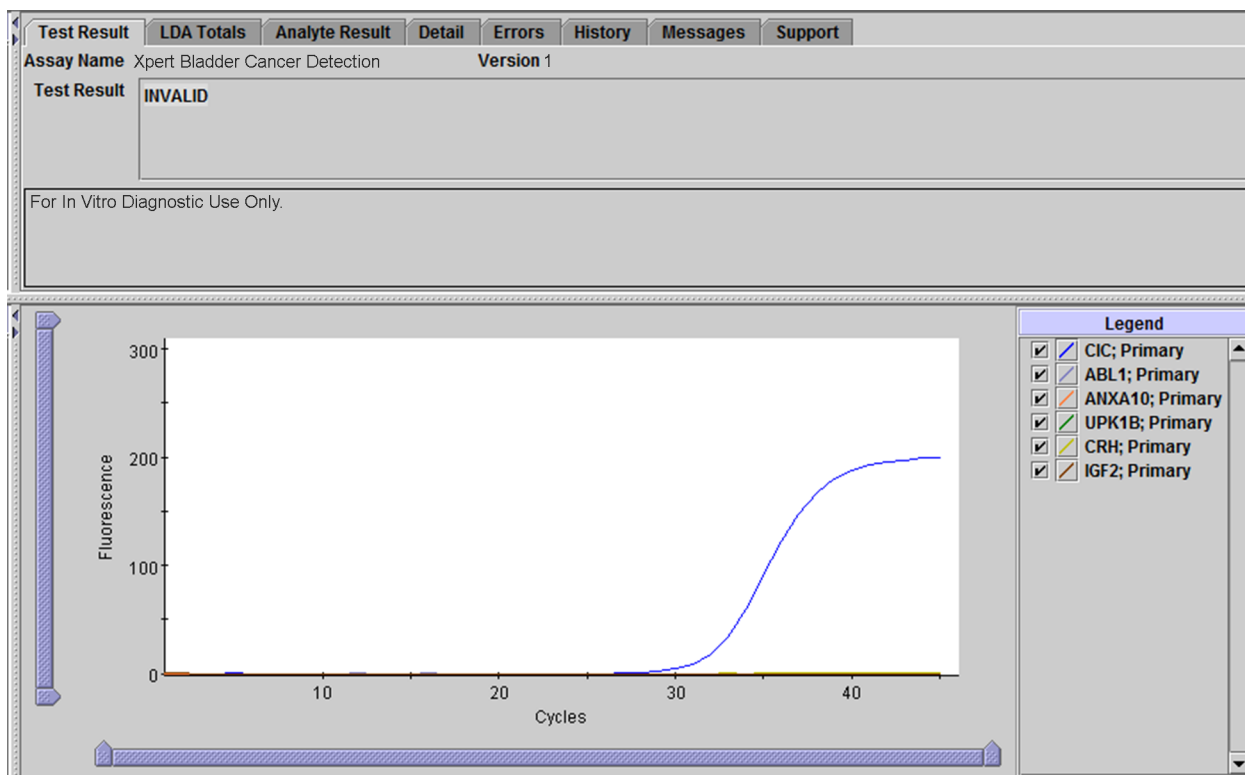
Figur 4. Samlet LDA – POSITIVT RESULTAT



Figur 5. NEGATIVT RESULTAT

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

Figur 6. Samlet LDA – NEGATIVT RESULTAT



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

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

Figur 8. Samlet LDA – UGYLDIGT

16 Gentests

16.1 Gentestprocedure

Brug en ny kassette (kassetten må ikke genbruges) for at genteste prøver med resultaterne **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, **UGYLDIGT (INVALID)** eller **FEJL (ERROR)**.

1. Fjern en ny kassette fra kittet.
2. Se Afsnit 12.1. Klargøring af kassetten og Afsnit 12.2. Start af testen.

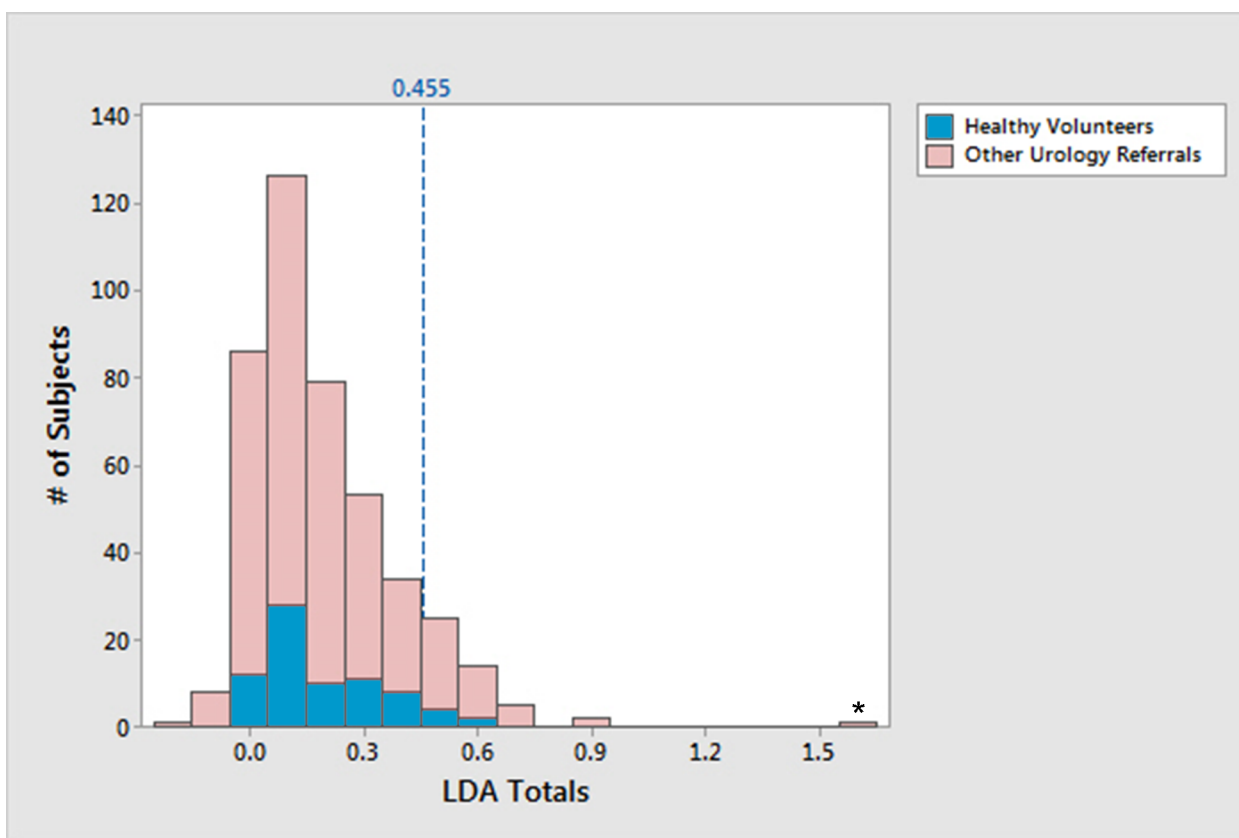
17 Begrænsninger

- Ændringer af disse procedurer kan ændre testens ydeevne. Resultater fra Xpert Bladder Cancer Detection skal fortolkes sammen med andre laboratoriemæssige og kliniske data, som klinikerer har til rådighed.
- Ydeevnen af Xpert Bladder Cancer Detection blev valideret med procedurerne beskrevet i denne indlægsseddel, udelukkende med brug af urinpræparater fra forsøgspersoner i alderen 19 til 95 år.
- Xpert Bladder Cancer Detection påviser ABL1, CRH, IGF2, UPK1B og ANXA10 mRNA i udtømte urinpræparater. Sygdomme og lægemidler, der forårsager øgede niveauer af disse typer mRNA i urin, kan resultere i et positivt testresultat.
- Fejlagte testresultater kan forekomme på grund af forkert indsamling, håndtering eller opbevaring af prøver eller forveksling af prøver. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i denne indlægsseddel nøje for at undgå fejlagtige resultater.
- Analyseinterferens kan muligvis observeres ved tilstedeværelse af albumin, bilirubin, hæmoglobin, fuldblod, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoin og phenazopyridin-HCl. De maksimalt tolererede niveauer af disse stoffer, som vist i Tabel 7, er 1,92 g/dl for albumin, 11,25 mg/dl for bilirubin, 0,153 g/dl for hæmoglobin, 1 % for fuldblod, 6e6 cfu/ml for *Candida albicans*, 6e5 cfu/ml for *Escherichia coli*, 6e7 cfu/ml for *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 cfu/ml for BCG, 60mg/dl for nitrofurantoin og 25,32 mg/dl for phenazopyridin-HCl.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindingsregioner kan føre til fejlagtige, men troværdige resultater.

18 Forventede værdier

18.1 Værdier blandt raske frivillige og henviste urologipatienter

Xpert Bladder Cancer Detection blev udført med urinpræparater fra raske frivillige og fra henviste urologipatienter uden symptomer eller en anamnese, der involverede blærecancer, som led i en undersøgelse af analysespecificitet (se endvidere Specificitet under afsnittet Klinisk ydeevne herunder). Fordelingen af samlet LDA er vist i Figur 9. Analysens skæringsværdi er angivet med en blå stiplede linje.

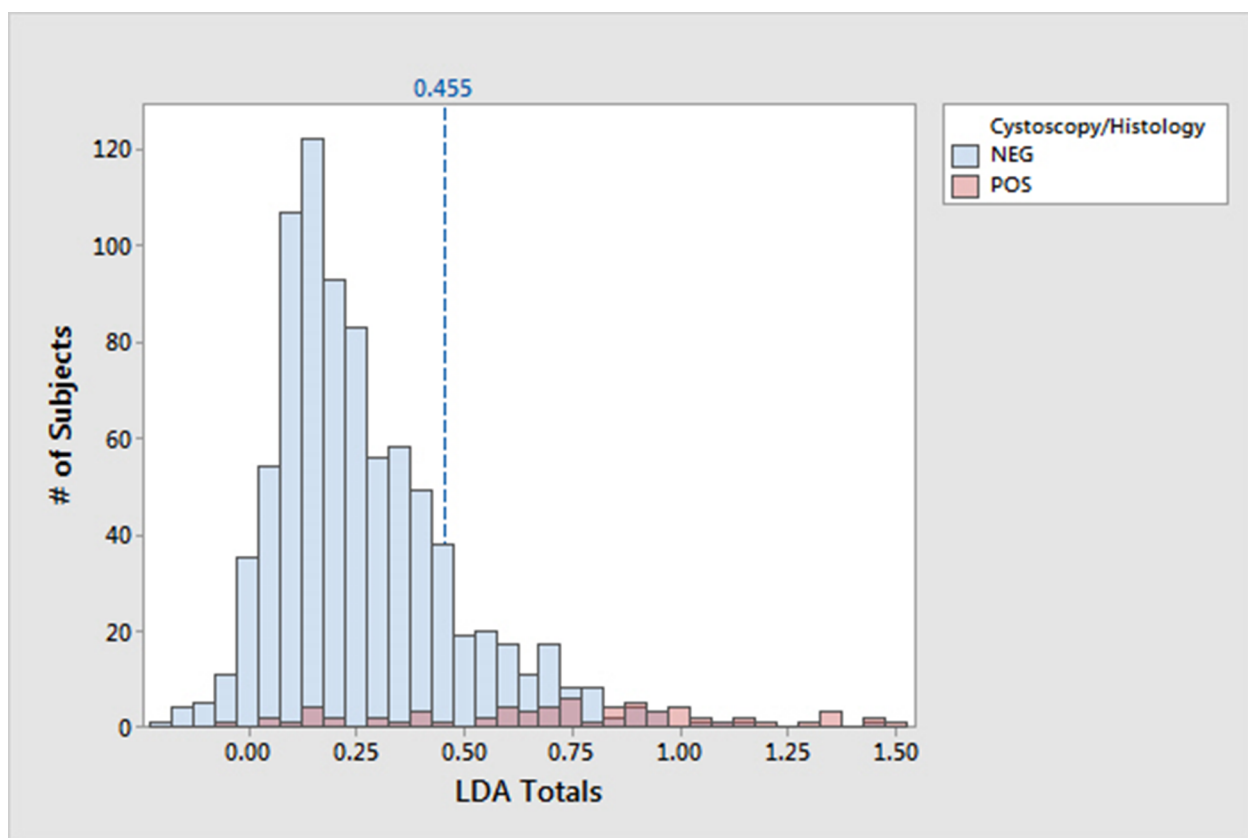


Figur 9. Histogram over samlet LDA for Bladder Cancer Detection blandt raske frivillige og andre henviste urologipatienter

*Én forsøgsperson diagnosticeret med blærecancer viste maksimal samlet LDA (yderst til højre)

18.2 Værdier blandt patienter med symptomer på blærecancer

Distributionen af resultater for samlet LDA blandt prøver indsamlet i en prospektiv undersøgelse fra forsøgspersoner med symptomer på blærecancer er vist i Figur 10. (Se også Afsnit 19.1. Ydeevne vs. standardbehandling). Distributionen er vist for forsøgspersoner med (POS) og uden (NEG) blærecancer baseret på cystoskopi- og histologiresultater. Analysens skæringsværdi er angivet med en blå stiple linje.



Figur 10. Histogram af samlet LDA for Xpert Bladder Cancer Detection blandt forsøgspersoner med symptomer på blærecancer

19 Ydeevneegenskaber

19.1 Ydeevne vs. standardbehandling

Ydeevneegenskaber af Xpert Bladder Cancer Detection blev evalueret på steder i USA, Canada og i EU. Forsøgspersoner inkluderede personer, der havde symptomer på blærecancer. Af hensyn til undersøgelsen blev symptomatiske patienter defineret som de patienter, der udviste patientrapporteret makroskopisk (svær) eller asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi i løbet af 12 uger fra tilmeldingen til undersøgelsen. For de egnede forsøgspersoner blev der indsamlet urinpræparater til testning med Xpert Bladder Cancer Detection. Resultaterne fra Xpert Bladder Cancer Detection blev sammenlignet med cystoskopi, med histologisk bekræftelse af positive og mistænkelige cystoskopier. Patienter med positive eller mistænkelige cystoskopier men negative histologiske resultater ansås for at være negative for blærecancer. Forsøgspersoner med positive og/eller mistænkelige cystoskopiske resultater for hvem der ikke forelå en histologi, blev ikke medtaget i analyserne. I alt blev 1.124 forsøgspersoner først tilmeldt undersøgelsen, af hvilke 895 var egnede til inklusion med gyldige resultater med Xpert Bladder Cancer Detection.

Den demografiske fordeling af de 895 forsøgspersoner er vist i Tabel 2.

Tabel 2. Demografisk oversigt — Undersøgelse vedrørende påvisning af blærecancer

Kategori		N(%)
Køn	Mand	511 (57,1 %)
	Kvinde	384 (42,9 %)
Race	Kaukasisk	756 (84,5 %)

Kategori	N(%)		
	Latin-amerikansk	37 (4,1 %)	
	Sort eller afro-amerikansk	81 (9,0 %)	
	Asiatisk	9 (1,0 %)	
	Andet	6 (0,7 %)	
	Ukendt	6 (0,7 %)	
Tobaksrygning	Ryger	145 (16,2 %)	
	Har tidligere røget	316 (35,3 %)	
	Har aldrig røget	434 (48,5 %)	
Hæmaturihistorik	Svær hæmaturi	487 (54,4 %)	
	Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi	408 (45,6 %)	
Alder (år)			Gennemsnit ± SD (område)
	Samlet	895	62,3 ± 13,6 (19-95)
	Mand	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20-95)
	Kvinde	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19-88)

Generelt viste Xpert Bladder Cancer Detection en sensitivitet på 75,8 % og en specificitet på 84,6 % som relateret til cystoskopi/histologi (Tabel 3). Sensitiviteten blandt hurtigt voksende tumorer var 88,4 % [(38/43) 95 % CI: 75,5-94,9]. Sensitiviteten blandt langsomt voksende tumorer var 52,2 % [(12/23) 95 % CI: 33,0-70,8].

Tabel 3. Xpert Bladder Cancer Detection vs. cystoskopi/histologi

	Cystoskopi/histologi			
		Pos	Neg	Samlet
Xpert Bladder	Pos	50	128	178
	Neg	16	701	717
	Samlet	66	829	895
		Sensitivitet	75,8 % (95 % CI: 64,2-84,5)	
	Specificitet	84,6 % (95 % CI: 81,9-86,9)		
	PPV	28,1 % (95 % CI: 22,0-35,1)		
	NPV	97,8 % (95 % CI: 96,4-98,6)		
	Nøjagtighed	83,9 % (95 % CI: 81,4-86,2)		
	Forekomst	7,4 % (95 % CI: 5,8-9,3)		

Xpert Bladder Cancer Detection test for 95,4 % (868/910) af præparater i undersøgelsen var vellykkede ved første forsøg, med en samlet procentdel ikke-bestemmelige rate på 4,6 %. Ubestemmelige tilfælde inkluderede 19 **UGYLDIGE (INVALID)** resultater, 19 **FEJL (ERROR)**-resultater og fire **UDEN RESULTAT (NO RESULT)**. Syvogtredive af de 42 ubestemmelige tilfælde blev testet igen, og af disse udviste 27 gyldige resultater efter en gentaget analyse. Den samlede successrate for analyser var 98,4 % (895/910).

19.2 Specificitet

Udover den kliniske specificitet på 84,6 %, der blev bestemt i undersøgelsen til påvisning af blærecancer, fandt et prospektivt multicenterforsøg sted med det formål at bestemme specificiteten af Xpert Bladder Cancer Detection hos raske frivillige og hos urologipatienter uden tidligere anamnese med eller klinisk evidens for blærecancer. I alt blev 537 forsøgspersoner først tilmeldt undersøgelsen, af hvilke 508 var egnede til inklusion med gyldige resultater med Xpert Bladder Cancer Detection. Denne patientpopulation er vist i Tabel 4.

Tabel 4. Demografisk oversigt — Undersøgelse af specificitet med Xpert Bladder Cancer Detection

Kategori		N(%)	
Køn	Mand	341 (67,1 %)	
	Kvinde	167 (32,9 %)	
Tobaksrygning	Ryger	52 (10,2 %)	
	Har tidligere røget	196 (38,6 %)	
	Har aldrig røget	260 (51,2 %)	
Cancerhistorik	Historik for GU ^a cancer	73 (14,4 %)	
	Historik for ikke-GU-cancer	32 (6,3 %)	
	Ingen cancerhistorik	403 (79,3 %)	
Alder (år)			Gennemsnit ± SD (område)
	Samlet	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Mand	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Kvinde	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU=Geniturinær

Den samlede specificitet af Xpert Bladder Cancer Detection hos raske frivillige og forsøgspersoner, som fik en urologisk evaluering og som ikke tidligere havde haft eller havde klinisk evidens på blærecancer, var 89,8 % (456/508). Præparater fra 91,9 % (68/74) af raske frivillige var negative med Xpert Bladder Cancer Detection. En oversigt over samlet specificitet og specificitet efter gruppe er vist i Tabel 5.

Tabel 5. Xpert Bladder Cancer Detection vs. klinisk status

Gruppe	N	TP	FP	TN	FN	Specificitet (%) (95 % CI)
Raske frivillige	74	NA	6	68	NA	91,9 % (83,4-96,2)
Andet	434	NA	46	388	NA	89,4 % (86,2-92,0)
Kombineret	508	NA	52	456	NA	89,8 % (86,8-92,1)

TP = Sandt positiv, FP = Falsk positiv, TN = Sandt negativ, FN = Falsk negativ. Andet = Forsøgspersoner henvist til en urologisk konsultation uden tidligere blærecancerhistorik eller klinisk evidens på blærecancer.

20 Analytisk ydeevne

20.1 Minimum analyseinput

Celle- og ABL1 mRNA-koncentrationer, som korrelerer højt, varierer betydeligt mellem urinpræparater. ABL1 RT-PCR giver robuste resultater ved cyklusværdi 36,0. ABL1 fungerer som en prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC), og den maksimale tilladte Ct-værdi for et gyldigt testresultat er sat til 36,0, hvilket definerer minimum analyseinput. Ved anvendelse af denne skæringsværdi for prøvetilstrækkelighed med 895 urinpræparater var den ikke-bestemmelige rate 4,6 %, sensitiviteten var 75,8 % og specificiteten 84,6 % (se Afsnit 19).

Analysens ydeevne blev testet tæt på skæringsværdien for prøvetilstrækkelighed, og den minimale cellekoncentration, der var nødvendig for at opfylde kravet for prøvetilstrækkelighed, blev estimeret med to cellelinjer (SW780, ATCC® CRL-2169 og BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Først blev blankprøver (n=30) klargjort ved at tilsætte individuelle urinpræparater til tilsvarende mængder Xpert-reagens til urintransport og filtrere for at fjerne endogene celler. To replikater blev testet hver med to reagenspartier for hvert urinpræparat. Samtlige testresultater var **UGYLDIGE**, da der ikke blev påvist ABL1, eller Ct-værdien lå over 36,0. De resterende mængder blankprøver blev dernæst puljet og brugt som fortyndingsvæske til cellelinjefortyndinger.

Den minimale cellekoncentration, der var nødvendig for at opnå 19 ud af 20 replikater med ABL1 Ct svarende til eller mindre end 36,0, blev estimeret ved brug af logistisk regression og ved at teste replikater på 20 ved mindst fem koncentrationer over tre testdage. Undersøgelsen blev udført med to forskellige partier Xpert Bladder Cancer Detection og resultaterne er sammenfattet i Tabel 6.

Tabel 6. Minimum analyseinput i Xpert Bladder Cancer Detection

Cellelinje	Minimum analyseinput (i celler/ml ukonserveret prøve) Estimeret (logit) (nedre og øvre 95 % konfidensinterval)	
	Parti 1	Parti 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 Analytisk specificitet

Primere og prober i Xpert Bladder Cancer Detection er beregnet til at amplificere mRNA og undgå amplifikation af humant genomisk DNA. For at bestemme, om Xpert Bladder Cancer Detection amplificerer og påviser humant genomisk DNA, blev humant genomisk DNA (Promega G304A) introduceret direkte ind i RT-PCR-analysen ved 40 ng/ml, 400 ng/ml og 4 µg/ml. Otte replikater pr. koncentration af humant genomisk DNA og otte kontroller uden tilsat DNA blev testet. Ct-resultaterne for alle mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) var nul (mål ikke påvist) i alle replikater. Disse resultater viste, at der ikke blev påvist krydsreaktivitet med humant genomisk DNA med Xpert Bladder Cancer Detection. Det humane genomiske DNA interfererede heller ikke med CIC-reaktionen ved de testede koncentrationer.

20.3 Interfererende stoffer

I en ikke-klinisk undersøgelse blev 26 potentielt interfererende stoffer - herunder tre mikroorganismer, der kan forekomme i urinpræparater - evalueret med Xpert Bladder Cancer Detection.

For at bestemme, hvorvidt tilstedeværelsen af de potentielt interfererende stoffer forårsagede analyseinterferens, blev der testet otte replikerede negative prøver og otte replikerede positive prøver pr. stof. Opløsninger af potentielt interfererende stoffer blev klargjort og testet ved eller over de koncentrationer, der er specificeret i Tabel 7, hvor den maksimale tolererede koncentration for hvert stof er vist. Alle individuelle prøver blev konserveret ved at tilsætte dem til en tilsvarende mængde Xpert-reagens til urintransport og derpå kombinere dem for at danne såvel negative som positive puljer. Stoffer og organismer blev dernæst fortyndet i de negative og positive puljer til testning.

Virkningen af hvert potentielt interfererende stof på positive og negative replikater blev evalueret ved at sammenligne samlet LDA genereret ved tilstedeværelse af stoffet med samlet LDA fra kontroller, der manglede stoffet.

Af de 26 potentielt interfererende stoffer var de stoffer eller organismer, der dannede **UGYLDIGE (INVALID)**-testresultater *Pseudomonas aeruginosa* med en koncentration på 6e8 cfu/ml og *Candida albicans* med en koncentration på 6e7 cfu/ml urin. Tre stoffer dannede **FEJL (ERROR)**-testresultater: Nitrofurantoin (ved 75mg/dl), Phenazopyridin-HCl (ved

33,75 mg/dl) og hæmoglobin (ved 0,77 g/dl), selv om hæmoglobin ikke viste fejl ved højere koncentrationer (op til 2 g/dl). Seks stoffer forårsagede statistisk signifikante hæmmende virkninger for resultatet for samlet LDA, hvilket lå mere end to standardafvigelse fra kontrolgennemsnittet: Albumin (ved 2,4 g/dl), hæmoglobin (ved 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (ved 6e6 cfu/ml), bilirubin (ved 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (ved 5,5e6 cfu/ml) og fuldblod (ved 1,5 %). For disse stoffer blev der lavet titreringer, og de maksimale tolererede koncentrationer blev bestemt og er angivet i Tabel 7.

Tabel 7. Testede stoffer og maksimale tolererede koncentrationer

Analyt	Testkoncentration ^a	
	(SI-enheder)	(Konv. enheder)
Mulige bestanddele i urin		
Albumin	30 g/l	1,92 g/dl
Ascorbinsyre (C-vitamin)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubin (ukonjugeret)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Koffein	308 µmol/l	598 µg/l
Ethanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glucose	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hæmoglobin	12 g/l	0,153 g/dl
Leukocytter	Ikke relevant	1e5/ml
Urinsyre	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Natriumklorid	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nikotin	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Fuldblod	Ikke relevant	1 % v/v
Mulige mikrobielle kontaminanter		
<i>Candida albicans</i>	Ikke relevant	6e6 cfu/ml
<i>Escherichia coli</i>	Ikke relevant	6e5 cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ikke relevant	6e7 cfu/ml
Terapeutiske midler		
Acetaminophen	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	Ikke relevant	1e6 cfu/ml
Doxycyclin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acetylsalicylsyre	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Thiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicillin	152 µmol/l	1,72 mg/dl
Doxorubicin-HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoin	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Phenazopyridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimethoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl

^a Koncentrationer for ukonserveret (ren) urin

20.4 Overføringskontaminering

Der blev gennemført en undersøgelse for at vise, at selvstændige GeneXpert-kassetter til engangsbrug minimerer overføringskontaminering fra meget høje positive prøver til efterfølgende negative prøver, der køres i det samme GeneXpert-modul. Undersøgelsen bestod af en negativ prøve, der blev behandlet i det samme GeneXpert-modul umiddelbart efter en høj positiv blærecancerprøve. Den høje positive prøve bestod af cellelinjerne SW780 (ATCC® CRL-2169) ved 1,5e5 celler/ml og BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) ved 2,5e4 celler/ml, i en baggrund bestående af 50 % Xpert-reagens til urintransport og 50 % syntetisk urin. Testplanen blev gentaget 43 gange med et enkelt GeneXpert-modul for i alt 21 højpositive og 22 negative prøver. Alle 21 høje positive prøver blev korrekt rapporteret som værende **POSITIVE**. Enogtyve af de negative prøver blev korrekt rapporteret som værende **NEGATIVE**, og én negativ prøve blev rapporteret som værende **UGYLDIG (INVALID)**, da Ct-værdien for CIC lå uden for det gyldige område.

20.5 Analysens reproducerbarhed

Reproducerbarheden af Xpert Bladder Cancer Detection blev evalueret ved hjælp af et panel bestående af fem prøver klargjort i en baggrundsmatrix på 50 % Xpert-reagens til urintransport og 50 % urin, og på tværs af det rapporterbare LDA-område. To operatører på hvert af de tre undersøgelsessteder testede ét panel med fem prøver over ni testdage (fem prøver x ni dage x to operatører x to replikater x tre steder). Tre partier Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter blev anvendt på hvert af de tre undersøgelsessteder. Xpert Bladder Cancer Detection blev udført ifølge Xpert Bladder Cancer Detection-proceduren.

Reproducerbarheden af Xpert Bladder Cancer Detection blev evalueret med hensyn til samlet LDA for hver prøve i forhold til de forventede værdier. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem steder, mellem partier, mellem dage, mellem operatører og inden for analyse for hvert panelmedlem er vist i Tabel 8.

Tabel 8. Resumé af reproducérbarhedsdata

Forventet samlet LDA	Aktuel (95 % CI)	N	Sted/inst		Parti		Dag		Operatør/kørsel		Analyseserie		Samlet	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	CV
0,02	0,02 (-0,02, 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14, 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43, 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43, 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08, 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) er varianskomponentens bidrag til samlet CV.

21 Referencer

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 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Teknisk assistance

Før du kontakter Cepheids tekniske support, skal du indsamle følgende oplysninger:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Fejlmeddelelser (hvis nogen)
- Softwareversion og, hvis det er relevant, mærkenummer til computerservice

Rapporter alvorlige hændelser i forbindelse med testen til Cepheid og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor den alvorlige hændelse fandt sted.

Kontaktoplysninger

USA

Telefon: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com






Frankrig














Telefon: + 33 563 825 301

E-mail: support@cepheideurope.com

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer fås på vores hjemmeside: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
	CE-mærkning – EU-overensstemmelse
	Må ikke genbruges
	Forsigtig

Symbol	Betydning
	Udløbsdato
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Advarsel
	Fabrikant
	Fremstillingsland
	Indeholder tilstrækkeligt til n tests
	Kontrol
	Temperaturbegrænsning
	Autoriseret repræsentant i Det Europæiske Fællesskab
	Biologiske risici
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



25 Revisionshistorik

Afsnit	Beskrivelse af ændring
Symboltabel	Tilføjede symboler for CH REP og importør samt definitioner i symboltabellen. Tilføjede oplysninger om adresse i Schweiz til CH REP og importør.
Revisionshistorik	Opdaterede tabellen med Revisionshistorik.