

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-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.

En beskrivelse af ændringer kan findes i Revisionshistorik.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Kun til *in vitro*-diagnostik.

1 Handelsnavn

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Tilsigtet brug

Xpert Bladder Cancer Monitor, 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 Monitor 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

På verdensplan er urotelial blærekræft (UBC) den 7. mest udbredte kræftform blandt mænd og den 17. mest udbredte kræftform blandt kvinder.¹ UBC er mere udbredt i udviklede lande og i den vestlige verden er det den 4. og 9. mest udbredte kræftform hos henholdsvis mænd og kvinder. Femoghalvfjerds procent af de nyligt diagnosticerede tilfælde af UBC er kræftformer, der invaderer andet væv end muskler, mens 25 % af de resterende diagnoser er muskel-invasive og kræver indgribende indsats.¹ Hyppigheden af UBC kombineret med den højeste tilbagefaldsrate for alle kræftformer tilføjer en enorm omkostningsbyrde til sundhedssystemerne. Incidensen af UBC er faldet i specifikke lande og menes at være forbundet med et fald i tobaksforbruget og forbedret arbejdshygiejne inden for højrisikoerhverv. Den globale byrde menes imidlertid at være stigende fortrinsvis i udviklingslandene, især i Kina, hvor rygning er udbredt og befolkningen er stor. Prævalensraten for UBC er den højeste af alle urologiske kræftformer.¹ I USA fortsætter incidensen af blærekræft med at stige i den aldrende befolkning, hvor de seneste skøn er på over 74.000 tilfælde i 2015. Derudover lever der over 500.000 patienter med blærekræft i USA.² I Den Europæiske Union (EU) er den aldersstandardiserede incidensrate for mænd på 27 pr. 100.000 og for kvinder på seks pr. 100.000. Incidensen, prævalensen og dødeligheden varierer mellem regioner og lande.¹ I USA og Europa påvirker blærekræft for det meste personer over 60 år.² Incidensraterne er næsten fire gange højere hos mænd end hos kvinder og er højest i den kaukasiske race.²

Blærekræft viser sig oftest med mikroskopisk eller smertefri makroskopisk hæmaturi, hvilket er tydeligt hos ca. 80-90 % af patienterne, der diagnosticeres med blærekræft. Det er mere sandsynligt, at personer, der oprindeligt blev set med fremskreden sygdom, ud over hæmaturi oplever symptomer såsom ryg- eller bækkensmerter. Den kliniske præsentation er for de fleste patienter ikke bemærkelsesværdig, og diagnose kræver mere invasive tests.

Af alle maligniteter har blærekræft den højeste tilbagefaldsrate, der ofte er så høj som 70 % inden for fem år efter vellykket behandling. Mens hovedparten af patienter med blærekræft med succes kan behandles med organbevarende behandling, vil de fleste enten opleve tilbagefald eller progression. Som et middel til tidlig diagnose og behandling kræver denne høje tilbagefalds-/progressionsrate omhyggelig og præcis overvågning; en sådan overvågning forbedrer overlevelsen dramatisk.³

På nuværende tidspunkt er der behov for testløsninger med forbedret sensitivitet og forbedret ekspeditionstid til overvågning hos patienter med fortilfælde af blærekræft. anvender Cepheid GeneXpert-instrumentsystemer til at måle ekspresionen af fem mRNA-mål i en prøve af blæreurin i en selvstændig kassette. Denne brugervenlige og hurtige løsning kræver mindre end to minutters praktisk tid med en samlet ekspeditionstid på ca. 90 minutter.

5 Procedurens princip

GeneXpert-instrumentsystemerne (GX-instrumentsystemerne) automatiserer og integrerer prøvebehandling, og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) og analyser i realtid med omvendt transkriptase (RT-PCR). 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 selvstændige og prøverne aldrig kommer i kontakt med instrumentmodulernes arbejdsdele, minimeres krydskontamineringen mellem prøverne. For en fuld beskrivelse af systemet henvises til *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert Bladder Cancer Monitor omfatter reagenser til påvisning af fem mRNA-mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2). ABL1 fungerer som prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC). ABL1 sikrer, at prøven indeholder menneskeceller eller menneske-RNA. Der kræves et positivt ABL1-signal for et gyldigt testresultat. Der er inkluderet en probekontrol (PCC) for at verificere reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet. I hver kassette er der inkluderet en intern Cepheid-kontrol (CIC), der er designet til at påvise prøverelateret hæmning af PCR i realtid.


Urinprøverne skal først behandles med Xpert[®]-reagenskittet til urintransport ved at overføre 4,5 ml urin til røret med reagens til urintransport og vende det tre gange for at blande. Overførselspipetten, der følger med Xpert Bladder Cancer Monitor anvendes til at overføre 4 ml behandlet urin til kassettes prøvekammer.

Alle reagenser, der skal bruges til prøveklargøring og RT-PCR-analyse, er fyldt i kassetten på forhånd. Celler i urinprøven fanges på et filter og lyseres ved sonikering. Den frigjorte 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 Monitor giver **POSITIVE (POSITIVE)** eller **NEGATIVE (NEGATIVE)** testresultater baseret på resultaterne af en algoritme med lineær diskriminantanalyse (LDA), som benytter cyklustærskel-resultaterne for de fem mRNA-mål. Det er ikke nødvendigt at påvise alle mRNA-målene for et **POSTIVT (POSITIVE)** testresultat.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materialer

 Xpert Bladder Cancer Monitor-kittet indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 kvalitetskontrolprøver og/eller urinprøver behandlet med Xpert-reagenskittet til urintransport (katalognr. GXUTR-CE-30). Xpert Bladder Cancer Monitor-kittet indeholder følgende:

Xpert Bladder Cancer Monitor-kassetter med integrerede reaktionsrør	10
• Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørrede)	1 af hver pr. kassette
• Elueringsreagens	1,5 ml pr. kassette
Overførselspipetter til engangsbrug	1 pose med ti pr. kit
CD	1 pr. kit
• Analysedefinitionsfil	
• Brugsanvisning (indlægsseddel)	

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cephheid.com eller www.cephheidinternational.com under fanebladet **ASSISTANCE (SUPPORT)**.

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

7 Opbevaring og håndtering

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

8 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalog-nr. GXUTR-CE-30) til behandling af primære urinpræparater. Kittet består af et rør med Xpert Urine Transport Reagent 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 institutionens sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Testens ydeevneegenskaber er kun blevet fastlagt med den præparattype, der er anført i afsnittet Tilsigtet brug. Denne tests ydeevne med andre præparatyper eller prøver er ikke blevet evalueret.
- Urinprøver skal behandles med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalog-nr. GXUTR-CE-30).
- En Xpert Bladder Cancer Monitor-kassette må ikke åbnes, undtagen når der tilsættes prøve behandlet med Xpert Urine Transport Reagent.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt eller rystet.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert Bladder Cancer Monitor-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 (EF) nr. 1272/2008 (CLP) anses dette materiale ikke som værende farligt.

11 Prøveindsamling, transport og opbevaring

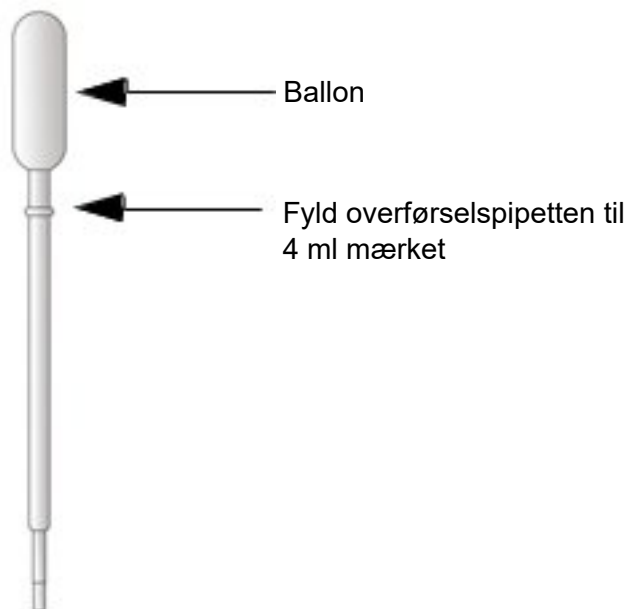
- Må kun anvendes med urinpræparater behandlet med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalog-nr. GXUTR-CE-30). Følg fabrikantens anvisninger til opsamling og håndtering af urinprøver.
- Urinpræparater bør overføres til rør med Xpert Urine Transport Reagent senest en time efter den primære indsamling. Inden overførslen af urin til rør med Xpert Urine Transport Reagent skal det kontrolleres, at urinbægeret er blevet vendt tre gange, så indholdet er blevet blandet.
- Urinpræparater, der opbevares i rør med Xpert Urine Transport Reagent, skal transporteres til laboratoriet ved 2–28 °C.
- Urinprøver i rør med Xpert Urine Transport Reagent er stabile i op til syv dage ved 2-28 °C før test med Xpert Bladder Cancer Monitor.

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 Urine Transport Reagent tre gange for at blande indholdet.
3. Åbn kassetlåget.
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. Overførselspipette til Xpert Bladder Cancer Monitor

6. Tøm indholdet af pipetten i prøvekammeret på kassetten.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Monitor-kassette (set fra oven)

7. Luk kassetelåget.

12.2 Start af testen

Vigtigt Inden testen startes, skal det sikres, at analysedefinitionsfilen (ADF) til Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Monitor-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:

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

- d) Bortskaf brugte kassetter i den relevante præparataffaldsbeholder i henhold til institutionens standardpraksis. Se Afsnit 9.

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 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 som relevant.

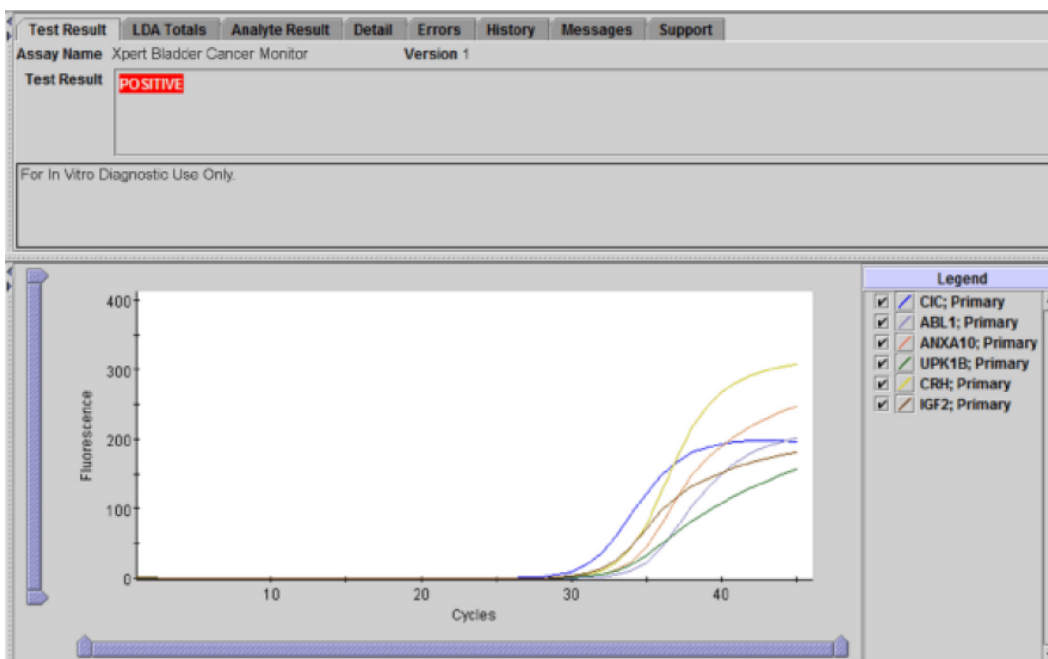
15 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert-instrumentssystemet ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises i vinduet Vis resultater (View Results) under fanerne Testresultater (Test Results), Samlede LDA-værdier (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 Monitor

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

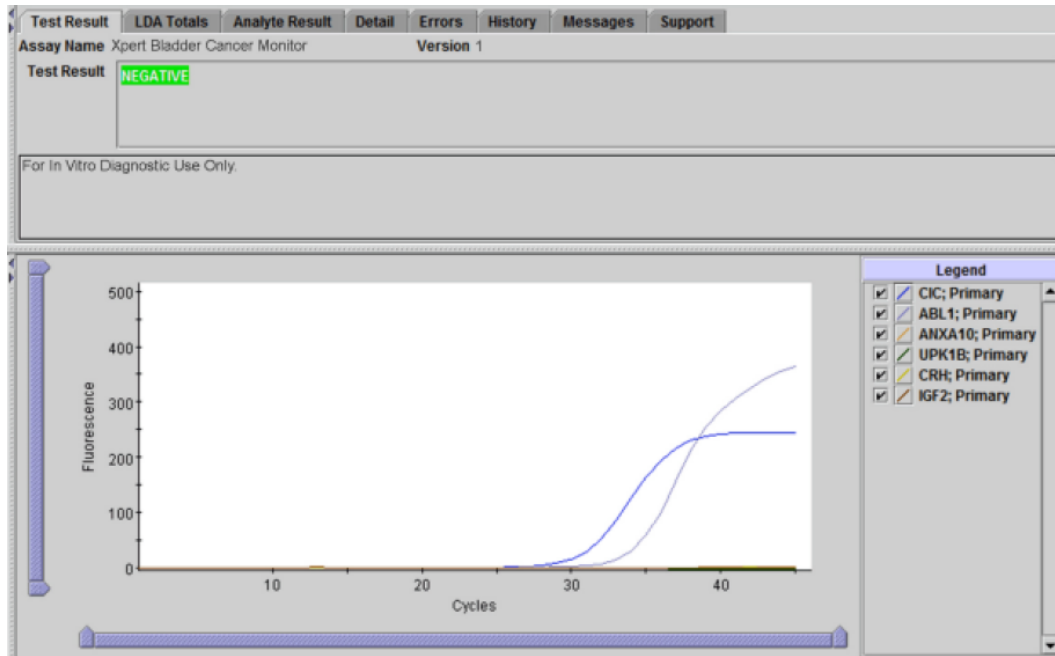
Resultat	Fortolkning
POSITIV (POSITIVE) Se Figur 3 og Figur 4.	<ul style="list-style-type: none"> Samlet LDA (resultatet af en algoritme, der bruger Ct-værdierne for ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) er lig med, eller ligger over, skæringsværdien. Samlet LDA skal ligge inden for det gyldige område på -20 til 20. ABL1: ABL1 Ct ligger inden for det gyldige område. CIC: Ikke relevant. Der ses bort fra CIC-resultaterne, da testmålene 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	0.5000	20.0000	0.7375

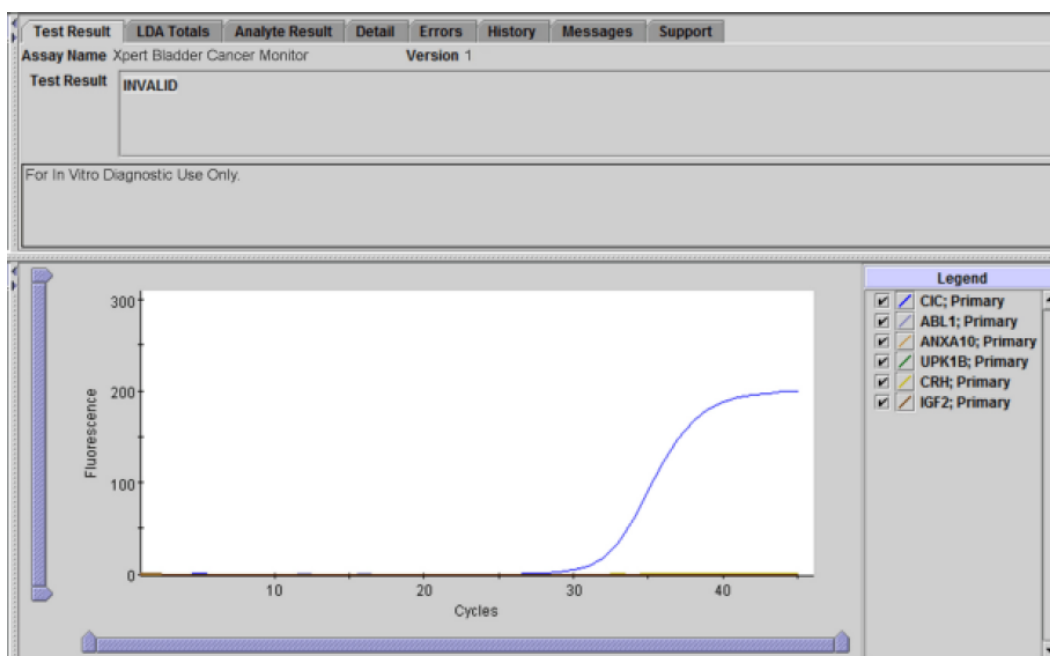
Figur 4. Samlet LDA-værdi—POSITIVT RESULTAT



Figur 5. NEGATIVT RESULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	0.0138

Figur 6. Samlet LDA-værdi—NEGATIVT



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	

Figur 8. Samlet LDA-værdi—INVALID

16 Gentests

16.1 Gentestprocedure

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

1. Fjern en ny kassette fra kittet.
2. Se Afsnit 12.1 og Afsnit 12.2.

17 Begrænsninger

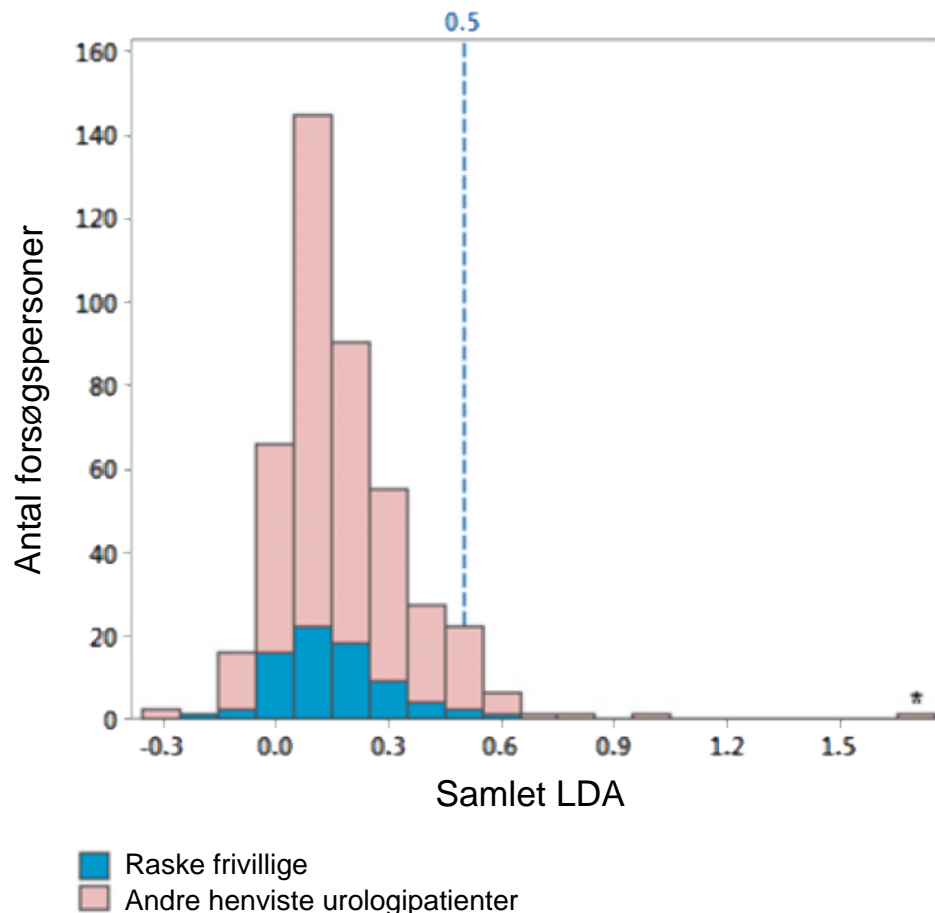
- Ydeevnen af Xpert Bladder Cancer Monitor blev kun valideret ved hjælp af procedurerne i denne indlægsseddel ved at anvende urinpræparater indsamlet fra forsøgspersoner i alderen 30 til 96 år. Ændringer af disse procedurer kan ændre testens ydeevne.
- Xpert Bladder Cancer Monitor påviser ABL1-, CRH-, IGF2-, UPK1B- og ANXA10-mRNA i præparater af blæreurin. Sygdomme og medicin, som forårsager øgede niveauer af disse mRNA'er i urin kan resultere i positivt testresultat.
- Resultater fra Xpert Bladder Cancer Monitor skal fortolkes sammen med andre laboratoriemæssige og kliniske data, som klinikerne har til rådighed.

- Fejlagtige 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.
- Der kan observeres interferens med analysen ved forekomst 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 anført i Tabel 7, er 2,4 g/dl for albumin, 11,25 mg/dl for bilirubin, 0,96 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*, 5,5e6 cfu/ml for BCG, 60 mg/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

Som del af en undersøgelse af analysens specificitet blev der udført Xpert Bladder Cancer Monitor med urinpræparater fra raske frivillige og forsøgspersoner, der blev henvist til urologi uden symptomer på eller fortilfælde af blærekræft (se også Specificitet under Klinisk ydeevne nedenfor). Fordelingen af samlet LDA er vist i #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. Analysens grænseværdi er angivet med den blå prikkede linje.

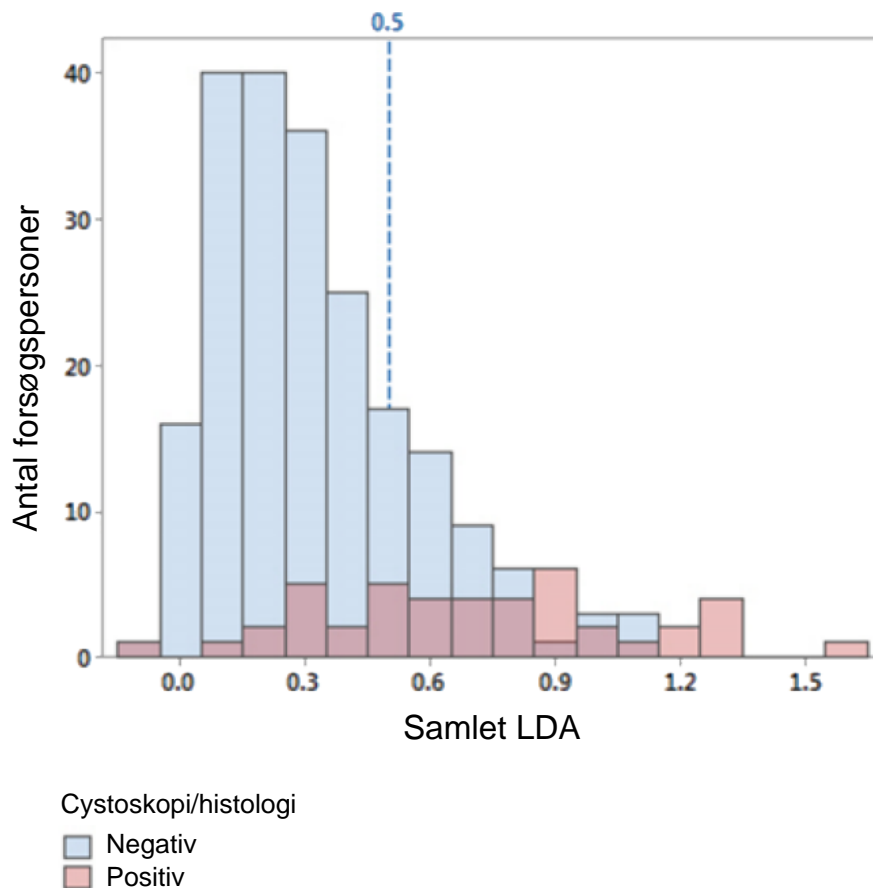


Figur 9. Histogram over de samlede LDA-værdier for Bladder Cancer Monitor blandt raske frivillige og andre urologihenviste

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

18.2 Værdier blandt patienter med fortilfælde af blærekræft

Fordelingen af resultaterne for de samlede LDA-værdier blandt præparater indsamlet i en prospektiv undersøgelse fra forsøgspersoner med en oprindelig diagnose eller tilbagefald af blærekræft inden for ni måneder efter indskrivning er vist i #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (Se også #unique_32). Fordelingen er vist for forsøgspersoner, som baseret på cytologi- eller histologieresultater oplevede (POS) eller ikke (NEG) oplevede et tilbagefald på tidspunktet for indskrivning. Analysens grænseværdi er angivet med den blå prikkede linje.



Figur 10. Histogram over de samlede LDA-værdier for Xpert Bladder Cancer Monitor blandt forsøgspersoner med fortilfælde af blærekræft

19 Ydeevneegenskaber

19.1 Klinisk ydeevne vs. standardbehandling

Ydeevneegenskaberne for Xpert Bladder Cancer Monitor blev evalueret på forsøgssteder i USA, Canada og EU. Forsøgspersonerne omfattede personer med en første diagnose eller tilbagevendende blærekræft inden for ni måneder før indskrivning. For egnede forsøgspersoner blev der indsamlet præparater af blæreurin til test med Xpert Bladder Cancer Monitor. Resultaterne af Xpert Bladder Cancer Monitor blev sammenlignet med cytoskopi, med histologibekræftelse af positive og mistænkelige cytoskopier. Patienter med positive eller mistænkelige cytoskopier, men negative histologifund blev anset for at være negative for tilbagefald. Forsøgspersoner med positive og/eller mistænkelige cystoskopiske resultater for hvem der ikke forelå en histologi, blev ikke medtaget i analyserne. I alt 363 forsøgspersoner blev oprindeligt indskrevet i denne undersøgelse, hvoraf 255 var egnede til inddragelse og havde gyldige Xpert Bladder Cancer Monitor-resultater.

Demografien for de 255 forsøgspersoner er opsummeret i Tabel 2.

Tabel 2. Oversigt over demografi — Tilbagefaldsundersøgelse af blærekræft

Kategori		N(%)	
Køn	Mand	204 (80,0 %)	
	Kvinde	51 (20,0 %)	
Race	Kaukasisk	244 (95,7 %)	
	Latin-amerikansk	2 (0,8 %)	
	Sort eller afro-amerikansk	7 (2,7 %)	
	Asiatisk	1 (0,4 %)	
	Andet	1 (0,4 %)	
Tobaksrygning	Ryger	46 (18,0 %)	
	Har tidligere røget	149 (58,4 %)	
	Har aldrig røget	60 (23,5 %)	
Historik med intravenøs behandling	Kemoterapi	71 (27,8 %)	
	Immunterapi	87 (34,1 %)	
	Ingen behandlingshistorik	97 (38,0 %)	
Alder (år)		Gennemsnit ± SD (område)	
	Samlet	255	71,1 ± 10,8 (30-96)
	Mand	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30-93)
	Kvinde	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38-96)

Samlet set viste Xpert Bladder Cancer Monitor en sensitivitet på 75,0 % og specificitet på 80,6 % i forhold til cytologi/histologi (Tabel 3). Sensitiviteten blandt højgradstumorer var 84,0 % [(21/25) 95 % CI: 65,3-93,6]. Sensitiviteten blandt lavgradstumorer var 63,2 % [(12/19) 95 % CI: 41,0-80,9].

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

	Cystoskopi/histologi			
		Pos	Neg	Samlet
Xpert Bladder	Pos	33	41	74
	Neg	11	170	181
	Samlet	44	211	255
		Sensitivitet	75,0 % (95 % CI: 60,6-85,4)	
	Specificitet	80,6 % (95 % CI: 74,7-85,3)		
	PPV	44,6 % (95 % CI: 33,8-55,9)		
	NPV	93,9 % (95 % CI: 89,4-96,4)		
	Nøjagtighed	79,6 % (95 % CI: 74,2-84,1)		
	Forekomst	17,3 % (95 % CI: 13,1-22,4)		

For 96,1 % (249/259) af præparaterne i undersøgelsen var test med Xpert Bladder Cancer Monitor vellykkede i første forsøg med en samlet ubestemmelighedsrate på 3,9 %. De ubestemmelige tilfælde omfattede udfaldene 6 **UGYLDIG (INVALID)**, 3 **FEJL (ERROR)** og ét **INTET RESULTAT (NO RESULT)**. Syv af de ti ubestemmelige tilfælde blev testet igen, og seks af disse gav gyldige resultater ved gentagen testning. Den samlede successrate for analysen var 98,5 % (255/259).

19.2 Specificitet

Udover den kliniske specificitet på 80,6 %, som blev fastlagt i monitoreringsundersøgelsen af blærekræft, blev der udført en prospektiv undersøgelse med flere centre for at fastlægge specificiteten af Xpert Bladder Cancer Monitor hos raske frivillige og urologipatienter uden tidligere historik eller kliniske tegn på blærekræft. I alt 537 forsøgspersoner blev oprindeligt indskrevet i denne undersøgelse, hvoraf 508 var egnede til inddragelse og havde gyldige Xpert Bladder Cancer Monitor-resultater. Patientpopulationen er opsummeret i Tabel 4.

Tabel 4. Opsummering af demografi — Undersøgelse af specificitet for Xpert Bladder Cancer Monitor

Kategori		N (%)	
Køn	Mand	341 (67,1 %)	
	Kvinde	167 (32,9 %)	
Rygehistorik	Nuværende ryger	52 (10,2 %)	
	Tidligere ryger	196 (38,6 %)	
	Aldrig røget	260 (51,2 %)	
Kræfthistorik	Fortilfælde af GU ^a kræft	73 (14,4 %)	
	Fortilfælde af ikke-GU kræft	32 (6,3 %)	
	Ingen historik med kræft	403 (79,3 %)	
Alder (år)			Gennemsnit ± SD (interval)
	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=urogenital

Den samlede specificitet for Xpert Bladder Cancer Monitor hos raske frivillige og forsøgspersoner, der præsenteres til urologivurdering uden tidligere historik eller kliniske tegn på blærekræft, var 95,3 % (484/508). Præparater fra 98,6 % (73/74) af de raske frivillige var negative med Xpert Bladder Cancer Monitor. En opsummering af den samlede specificitet og specificiteten efter gruppe er vist i Tabel 5.

Tabel 5. Xpert Bladder Cancer Monitor vs. klinisk status

Gruppe	N	TP	FP	TN	FN	Specificitet (%) (95 % CI)
Raske frivillige	74	NA	1	73	NA	98,6 % (92,7-99,8)
Andet	434	NA	23	411	NA	94,7 % (92,2-96,4)
Kombineret	508	NA	24	484	NA	95,3 % (93,1-96,8)

TP=sandt positiv, FP=falsk positiv, TN=sandt negativ, FN=falsk negativ. Andre = forsøgspersoner henvist til urologikonsultation uden fortifælde af blærekræft eller kliniske tegn på blærekræft.

20 Analytisk ydeevne

20.1 Mindste analyseinput

De stærkt korrelerede Celle- og ABL1-mRNA-koncentrationerne varierer meget mellem urinpræparater. RT-PCR for ABL1 giver robuste resultater op til cyklus 36,0. ABL1 fungerer som en prøvetilstrækkelighedskontrol (SAC) og den maksimalt tilladte Ct for et gyldigt testresultat er indstillet til 36,0, som definerer det mindste analyseinput. Ved at anvende denne grænseværdi for prøvetilstrækkelighed med 255 præparater af blæreurin, var ubestemmelighedsraten 3,9 %, sensitiviteten var 75,0 % og specificiteten var 80,6 % (se Ydeevne vs. standardbehandling).

Analysens ydeevne blev testet i nærheden af grænseværdien for prøvetilstrækkelighed og den mindste cellekoncentration, der er nødvendig for at opfylde kravet til prøvetilstrækkelighed, blev anslået med to cellelinjer (SW780, ATCC® CRL-2169 og BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Der blev først fremstillet blanke prøver (n=30) ved at tilsætte individuelle urinpræparater til lige store mængder Xpert-reagens til urintransport og ved at filtrere for at fjerne endogene celler. For hver urinprøve blev der testet to replikater med hver af to reagenspartier. Fordi ABL1 ikke blev påvist eller Ct var større end 36,0, var alle testresultater **UGYLDIGE (INVALID)**. De resterende mængder af de blanke prøver blev derefter puljet og anvendt som fortyndingsvæske til fortynding af cellelinjerne.

Den mindste cellekoncentration, der kræves for at opnå 19 ud af 20 replikater med Ct for ABL1 lig med eller mindre end 36,0, blev estimeret ved at anvende 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 Monitor, og resultaterne er opsummeret i Tabel 6.

Tabel 6. Mindste analyseinput i Xpert Bladder Cancer Monitor

Cellelinje	Mindste analyseinput (i celler/ml ukonserveret prøve) Estimerer (logit) (nederste og øverste 95 % konfidensintervaller)	
	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

Primerne og proberne i Xpert Bladder Cancer Monitor er designet til at amplificere mRNA og undgå amplifikation af humant genomisk DNA. For at afgøre om Xpert Bladder Cancer Monitor amplificerer og påviser humant genomisk DNA, blev der indført humant genomisk DNA (Promega G304A) direkte i RT-PCR-analysen ved 40 ng/ml, 400 ng/ml og 4 µg/ml. Der blev testet otte replikater pr. koncentration af humant genomisk DNA samt otte kontroller uden tilsat DNA. Ct-resultaterne for alle mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) var nul (mål ikke registreret) i alle replikaterne. Disse resultater viser, at der med Xpert Bladder Cancer Monitor ikke blev påviste krydsreaktivitet med humant genomisk DNA. Det humane genomiske DNA interfererede ved de testede koncentrationer heller ikke med CIC-reaktionen.

20.3 Interfererende stoffer

I en ikke-klinisk undersøgelse blev 26 potentielt interfererende stoffer, herunder tre mikroorganismer, der kan være til stede i præparater af blæreurin, evalueret med Xpert Bladder Cancer Monitor.

For at afgøre, om tilstedeværelsen af de potentielt interfererende stoffer forårsagede interferens med analysen, blev der testet otte gentagne negative og otte gentagne positive prøver pr. stof. Opløsninger af de potentielt interfererende stoffer blev fremstillet og testet i koncentrationer på eller over dem, der er specificeret i Tabel 7, som angiver den maksimalt tolererede koncentration for hvert stof. Alle individuelle præparater blev konserveret ved at tilsætte dem til en lige stor mængde Xpert-reagens til urintransport, og derefter kombineret for at skabe både negative og positive puljer. Stofferne og organismerne blev derefter fortyndet i de negative og positive puljer til testning.

Virkingen af hvert potentielt interfererende stof på positive og negative replikater blev evalueret ved at sammenligne den samlede LDA-værdi genereret ved tilstedeværelse af stoffet med den samlede LDA-værdi fra kontroller uden stoffet.

Af de 26 potentielt interfererende stoffer forårsagede to mikroorganismer, *Pseudomonas aeruginosa* i en koncentration på 6e8 cfu/ml og *Candida albicans* i en koncentration på 6e7 cfu/ml, **UGYLDIGE (INVALID)** testresultater. To stoffer, nitrofurantoin (ved 75 mg/dl) og phenazopyridin-HCl (ved 33,75 mg/dl), forårsagede testresultater med **FEJL (ERROR)**.

Seks stoffer forårsagede statistisk signifikante hæmmende effekter på den samlede LDA-værdi, som var mere end to standardafvigelser fra kontrolgennemsnittet: Albumin (ved 3 g/dl), hæmoglobin (ved 1,2 g/dl), *Escherichia coli* (ved 6e6 cfu/ml), bilirubin (ved 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (ved 2,2e7 cfu/ml) og fuldblod (ved 1,5 %). For disse stoffer blev der udført titreringer, og de maksimalt tolererede koncentrationer blev bestemt og er anført i Tabel 7.

Tabel 7. Testede stoffer og maksimalt tolererede koncentrationer

Analyt	Test-koncentration*	
	(SI-enheder)	(Konv. enheder)
Mulige urinbestanddele		
Albumin	30 g/l	2,4 g/dl
Ascorbinsyre (vitamin C)	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	0,96 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
Behandlingsmidler		
Acetaminophen	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	Ikke relevant	5,5e6 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
*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 prøve af blærekræft. Den høje positive prøve bestod af cellelinjerne SW780 (ATCC® CRL-2169) med 1,5e5 celler/ml og BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) med 2,5e4 celler/ml i 50 % Xpert-reagens til urintransport og en baggrund af 50 % syntetisk urin. Testplanen blev gentaget 43 gange med et enkelt GeneXpert-modul for i alt 21 højpositive og 22 negative prøver. Alle 21 højpositive prøver blev korrekt rapporteret som **POSITIV (POSITIVE)**. Enogtyve af de negative prøver blev korrekt rapporteret som **NEGATIV (NEGATIVE)**, og én negativ prøve blev rapporteret som **UGYLDIG (INVALID)**, da Ct-værdien for CIC var uden for det gyldige område.

20.5 Analysens reproducerbarhed

Reproducerbarheden af Xpert Bladder Cancer Monitor blev evalueret ved brug af et panel bestående af fem prøver, som blev fremstillet i en baggrundsmatrix af 50 % Xpert-reagens til urintransport samt 50 % urin, og spredte sig over det rapporterbare LDA-område. To operatører på hvert af de tre forsøgssteder testede ét panel med fem prøver pr. dag over ni testdage (fem prøver x ni dage x to operatører x to replikater x tre steder). Der blev anvendt tre partier Xpert Bladder Cancer Monitor-kassetter på hvert af de tre forsøgssteder. Xpert Bladder Cancer Monitor blev udført i henhold til proceduren for Xpert Bladder Cancer Monitor.

Reproducerbarheden af Xpert Bladder Cancer Monitor blev evalueret i form af samlede LDA-værdier for hver prøve, i forhold til 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-værdi	Reel (95% CI)	N	Sted/inst		Parti		Dag		Operatør/kørsel		Analyseserie		Samlet	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	CV
-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 (%) 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
www.cepheid.com

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

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

Symbol	Betydning
	Må ikke genbruges
	Forsigtig
	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

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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 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.