

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

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-logoen, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land.

Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

KJØP AV DETTE PRODUKTET OVERFØRER TIL KJØPEREN EN IKKE-OVERFØRBAR RETT TIL Å BRUKE DET I SAMSVAR MED DENNE BRUKSANVISNINGEN. INGEN ANDRE RETTIGHETER OVERFØRES EKSPLISITT, IMPLISITT ELLER VED «ESTOPPEL». VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

© 2016–2023 Cepheid.

Se Revisjonshistorikk for en beskrivelse av endringer.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.

1 Proprietært navn

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Vanlig navn

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Tiltent bruk

Xpert Bladder Cancer Monitor, utført på Cepheid GeneXpert® instrumentsystemer, er en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test beregnet på å overvåke tilbakefall av blærekreft hos voksne pasienter som tidligere har fått diagnosen blærekreft. Testen bruker en avgitt urinprøve og måler nivået på fem mål-mRNA (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) ved hjelp av sanntids revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR). Xpert Bladder Cancer Monitor er indisert som et hjelpemiddel for standard klinisk evaluering ved overvåking av tilbakefall av blærekreft hos voksne pasienter som tidligere har blitt diagnostisert med blærekreft, og bør brukes sammen med andre kliniske tiltak for å vurdere tilbakefall av sykdom.

4 Sammendrag og forklaring

Urotelial blærekreft (UBC) er den syvende mest utbredte kreften blant menn og den 17. mest utbredte kreften hos kvinner over hele verden.¹ UBC er mer utbredt i utviklingsland og er den fjerde og niende mest utbredte kreften blant menn og kvinner i den vestlige verden. Syttifem prosent av de nylig diagnostiserte UBC-er ikke-muskelinvasiv kreft, mens 25 % av de gjenværende diagnosene er muskelinvasive, noe som krever radikale inngrep.¹ Hyppigheten av UBC kombinert med den høyeste gjentakelsesraten for alle kreftformer utgjør en enorm kostnadsbyrde for helsevesenet. Forekomsten av UBC har gått ned i spesifikke land og antas å være knyttet til en nedgang i tobakkbruk og forbedret industriell hygiene i yrker med høy risiko. Imidlertid antas den globale byrden å øke hovedsakelig i utviklingsland, spesielt i Kina der røyking er utbredt og befolkningen er høy. Forekomsten av UBC er den høyeste av alle urologiske kreftformer.¹ I USA fortsetter forekomsten av blærekreft å øke i den aldrende befolkningen med de siste estimatene på over 74 000 tilfeller i 2015. I tillegg lever over 500 000 pasienter med blærekreft i USA.² I Den europeiske union (EU) er aldersstandardisert frekvens 27 per 100 000 for menn og 6 per 100 000 for kvinner. Forekomst, forekomst og dødelighet varierer mellom regioner og land.¹ Blærekreft rammer for det meste mennesker over 60 år i USA og Europa.² Forekomsten er nesten fire ganger høyere hos menn enn hos kvinner og er høyest i den kaukasiske (hvite) rasen.²

Blærekreft har vanligvis mikroskopisk eller smertefri grov hematuri, noe som er tydelig hos omtrent 80-90 % av pasientene som er diagnostisert med blærekreft. Personer som først ble oppdaget med avansert sykdom, er mer sannsynlig å oppleve symptomer, som rygg- eller bekkensmerte, i tillegg til hematuri. Den kliniske presentasjonen av de fleste pasientene er umerkelig, og diagnosen krever mer invasive tester.

Blærekreft har den høyeste residivfrekvensen av noen malignitet, ofte så høy som 70 % innen fem år etter vellykket behandling. Selv om flertallet av pasienter med blærekreft kan behandles med organsparende behandling, vil de fleste oppleve enten tilbakefall eller progresjon. Denne høye tilbakefalls/progresjonshastigheten krever grundig og nøyaktig overvåking som et middel for tidlig diagnose og behandling, og slik overvåking forbedrer overlevelsen dramatisk.³

For tiden er det behov for forbedret sensitivitet og forbedret omløpstid for testingsløsninger i forbindelse med overvåking hos pasienter som tidligere har hatt blærekreft. bruker Cepheid GeneXpert instrumentsystemer for å måle ekspresjonen av fem mRNA-mål i en avgitt urinprøve i en selvstendig kassett. Denne brukervennlige og raske løsningen krever mindre enn to minutters behandlingstid med en total behandlingstid på omtrent 90 minutter.

5 Prosedyrens prinsip

GeneXpert (GX) instrumentsystemene automatiserer og integrerer prøveprosessering, ekstraksjon og amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i enkle eller komplekse prøver ved bruk av sanntids polymerase kjedereaksjon (PCR) og sanntids revers transkriptaseanalyser (RT-PCR). Systemene består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å utføre tester og vise resultatene. Systemene krever bruk av patroner til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor PCR-prosessen utføres. Fordi patronene er frittstående og prøver aldri kommer i kontakt med arbeidsdeler på instrumentmodulene, minimeres krysskontaminering mellom prøvene. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for en fullstendig beskrivelse av systemet.

Xpert Bladder Cancer Monitor inkluderer reagenser for påvisning av fem mRNA-mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2). ABL1 fungerer som Sample Adequacy Control (SAC). ABL1 sikrer at prøven inneholder humane celler eller humant DNA. Et positivt ABL1-signal er nødvendig for et gyldig testresultat. En probekontroll (PCC) verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og reagensstabilitet. En Cepheid intern kontroll (CIC), designet for å detektere prøve-assosiert hemming av sanntids RT-PCR, er inkludert i hver kassett.

Urinprøver skal først behandles med Xpert® urintransportreagenssett ved å overføre 4,5 ml urin til urintransportreagensrøret og snu tre ganger for å blande. Overføringspipetten som følger med Xpert Bladder Cancer Monitor brukes til å overføre 4 ml behandlet urin til prøvekompartimentet i patronen.

Alle reagensene som trengs for prøveklargjøring og RT-PCR-analyse i systemet, er forhåndslastet i patronen. Celler i urinprøven fanges opp på et filter og lyseres ved ultralydbehandling. Den frigjorte nukleinsyren elueres, blandes med tørre RT-PCR-reagenser, og løsningen overføres til reaksjonsrøret for RT-PCR og påvisning. Tiden det tar å få et resultat, er omtrent 90 minutter.

Xpert Bladder Cancer Monitor gir **POSITIVE** eller **NEGATIVE** testresultater basert på resultatene av en lineær diskriminant analyse (LDA)-algoritme som bruker sykklusterskel (Ct)-resultatene for de fem mRNA-målene. Det er ikke nødvendig å påvise alle mRNA-målene for å få et **POSITIVT** testresultat.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med



Xpert Bladder Cancer Monitor-settet inneholder tilstrekkelige reagenser til å behandle 10 kvalitetskontrollprøver og/eller urinprøver behandlet med Xpert Urin Transport Reagent/sett (katalog # GXUTR-CE-30). Xpert Bladder Cancer Monitor-settet inneholder følgende:

Xpert Bladder Cancer Monitor-patroner med innebygde reaksjonsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørket) • Elueringsreagens 	1 av hver per patron 1,5 ml per patron
Overføringspipetter til engangsbruk	1 pose med ti per sett
CD	1 per sett
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinisjonsfil • Bruksanvisning (pakningsvedlegg) 	

Merk

Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com på fanen **STØTTE (SUPPORT)**

Merk

Det bovine serumalbuminet (BSA) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller annet animalsk protein ble gitt til dyrene; dyrene besto testing ante og post mortem. Det var ingen blanding av materialet med andre animalske materialer under behandlingen.

7 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar reagenskassetter og reagenser for Xpert Bladder Cancer Monitor ved 2–28 °C.
- Ikke åpne lokket på reagenskassetten før du er klar til å utføre testing.
- Bruk reagenskassetten innen 30 minutter etter at lokket åpnes.
- Ikke bruk en reagenskasset som har lekket.

8 Nødvendige materialer som ikke følger med

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalognr. GXUTR-CE-30) for behandling av primære urinprøver. Settet inneholder et rør med Xpert urintransportreagens og en overføringspipette.
- GeneXpert Dx instrumentsystemet eller GeneXpert Infinity-systemene (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin, strekkodeskanner, operatørhåndbok.
 - For GeneXpert Dx-systemet: GeneXpert Dx-programvare versjon 4.7b eller nyere
 - For GeneXpert Infinity-80- og Infinity-48s-systemet: Xpertise-programvare versjon 6.4b eller nyere
- Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.

9 Advarsler og forholdsregler

- Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.
- Alle biologiske prøver skal behandles som om de er i stand til å overføre smittsomme agenser. Alle humane prøver skal behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra Verdens helseorganisasjon eller U.S. Centers for Disease Control and Prevention.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Ytelseegenskapene til denne testen er bare etablert med prøvetypene som er oppført i avsnittet Tiltent bruk. Ytelsen til denne testen med andre prøvetyper eller prøver er ikke evaluert.
- Urinprøver må behandles med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalognr. GXUTR-CE-30).
- En Xpert Bladder Cancer Monitor-reagenskasset skal ikke åpnes, bortsett fra når du legger til en prøve behandlet med Xpert urintransportreagens.
- Ikke bruk en reagenskasset som har falt eller som har blitt ristet.
- Ikke bruk en reagenskasset som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert Bladder Cancer Monitor-reagenskasset til engangsbruk skal brukes til å prosessere én test. Brukte reagenskassetter skal ikke gjenbrukes.
- Pipetten til engangsbruk brukes til å overføre én prøve. Brukte pipetter til engangsbruk skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk en reagenskasset hvis den ser våt ut, eller hvis lokkets forsegling ser ut til å ha blitt brutt.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på reagenskassetten sitt lokk eller på strekkodeetiketten.
- God laboratoriepraksis, inkludert bytte av hansker mellom håndtering av pasientprøver, anbefales for å unngå kontaminasjon av prøver eller reagenser.
- Konsulter institusjonens miljøavfallspersonell om riktig avhending av brukte reagenskassetter og ubrukte reagenser. Kontroller lokale forskrifter siden de kan avvike fra nasjonale avhendingsforskrifter. Materialet kan utvise egenskaper til farlig avfall som har spesifikke avhendingskrav. Institusjoner skal kontrollere sine krav for avhending av farlig avfall.

10 Kjemiske farer

I henhold til forordning (EF) nr. 1272/2008 (CLP) er dette materialet ikke ansett som farlig.

11 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

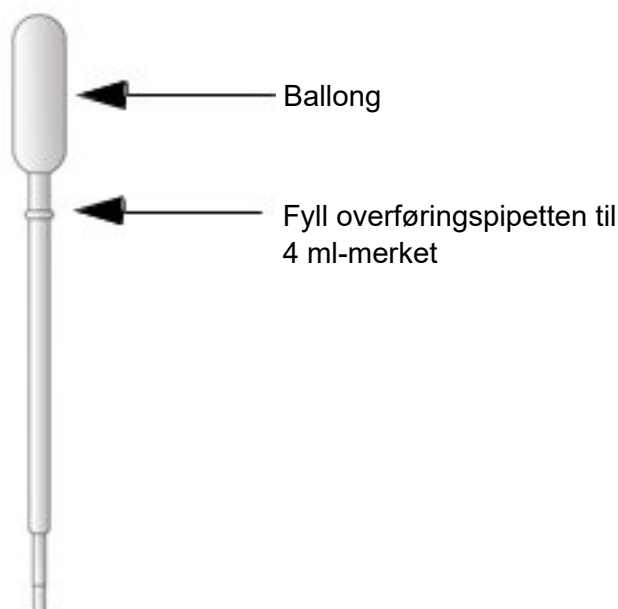
- Bruk kun med urinprøver behandlet med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalognr. GXUTR-CE-30). Følg produsentens instruksjoner for å ta og håndtere urinprøver.
- Urinprøver skal overføres til Xpert urintransportreagensrør innen en time etter primær prøvetaking. Før overføring av urin til Xpert urintransportreagensrør må du kontrollere at urinprøvekoppen har blitt snudd tre ganger for å blandes.
- Urinprøver oppbevart i Xpert urintransportreagensrør skal transporteres til laboratoriet ved 2–28 °C.
- Urinprøver i Xpert urintransportreagensrør er holdbare opptil syv dager ved 2–28 °C før testing med Xpert Bladder Cancer Monitor.

12 Prosedyre

12.1 Klargjøre reagenskassetten

Viktig Start testen innen 30 minutter etter at prøven er tilsatt i reagenskassetten.

1. Ta reagenskassetten ut av pakningen.
2. Vend Xpert urintransportreagensrøret tre ganger opp ned for å blande.
3. Åpne lokket på reagenskassetten.
4. Åpne transportrørlokket.
5. Fyll prøven til 4 ml-merket.
 - a) Klem sammen ballongen på overføringspipetten.
 - b) Sett pipetten inn i transportrøret.
 - c) Slipp opp ballongen for å fylle overføringspipetten til 4 ml-merket.
 - d) Ta vare på resterende prøve ved 2–28 °C i tilfelle det er nødvendig med en ny test.



Figur 1. Xpert Bladder Cancer Monitor overføringspipette

6. Tøm innholdet i pipetten i reagenskassettenes prøvekommer.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Monitor-reagenskassetten (sett ovenfra)

7. Lukk lokket på reagenskassetten.

12.2 Starte testen

Viktig Sørg for at analysedefinisjonsfilen (ADF) for Xpert Bladder Cancer Monitor analysedefinisjonsfil (ADF) er importert i programvaren før testen startes.

Dette avsnittet inneholder standardtrinnene for å bruke GeneXpert instrumentsystemet. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av modellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på GeneXpert instrumentsystemet:

- Hvis GeneXpert Dx-instrumentet brukes, slå først på instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
- eller
- Hvis GeneXpert Infinity-instrumentet brukes, slå på instrumentet. Xpertise-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows®.

2. Logg på programvaren til GeneXpert instrumentsystemet med ditt brukernavn og passord. Klikk på **Opprett test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikk på **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (Infinity) i vinduet til GeneXpert-systemet. Vinduet **Opprett test (Create Test)** åpnes.
3. Skann eller skriv inn prøve-ID-en. Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results) og alle rapporter. Dialogboksen Skann patron (Scan Cartridge) vises.
4. Skann strekkoden på Xpert BBladder Cancer Monitor-patronen. Vinduet Opprett test (Create Test) vises. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), Patronserienummer (Cartridge SN).
5. Klikk på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Legg inn passordet hvis du blir bedt om det.
6. For GeneXpert Infinity-systemet plasseres patronen på transportbåndet. Patronen blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte patronen vil plasseres i avfallsbeholderen.

eller

For GeneXpert Dx-instrumentet:

- a) Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn patronen.
- b) Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
- c) Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken. Fjern patronen.
- d) Kast brukte patroner i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis. Se Avsnitt 9.

13 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av instrumentmodellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene.

1. Klikk på ikonet **Vis resultater (View Results)** for å vise resultater.
2. Når testen er ferdig, klikker du på knappen **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater (View Results) for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

14 Kvalitetskontroll

Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inkluderer en internkontroll (CIC), probekontroll (PCC) og ABL1-kontroll.

- **Cepheid internkontroll (CIC):** CIC er en Armored RNA[®]-kontroll i form av en tørr perle som er inkludert i hver reagenskasset for å detektere prøve-assosiert hemming av RT-PCR. CIC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **Probekontroll (PCC):** Før PCR starter, måler GeneXpert instrumentsystemet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **ABL1-kontroll:** Denne prøvetilstrekkelighetskontrollen (SAC) sikrer at prøven inneholder humane celler og humant RNA. Det kreves et ABL1-signal for å oppnå et gyldig testresultat. En negativ ABL1 indikerer at prøven ikke inneholder tilstrekkelige humane celler, eller at prøven er forringet.
- **Eksterne kontroller (følger ikke med):** Eksterne kontroller skal brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoners krav som relevant.

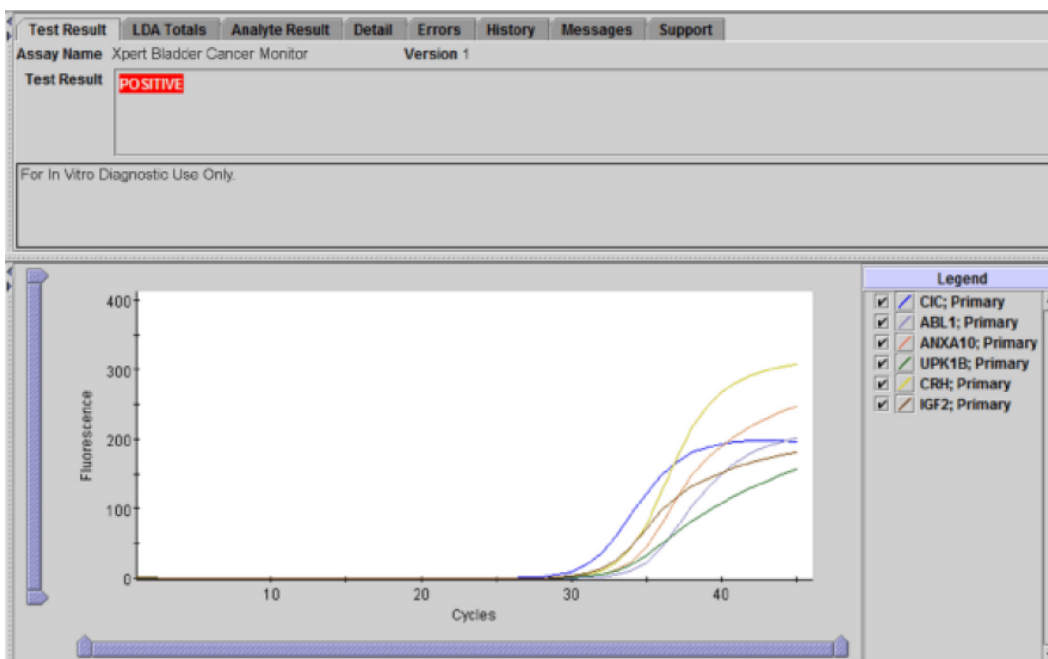
15 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert-instrumentsystemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** på fanene Testresultater (Test Results), Total LDA (LDA Totals) og Analytresultat (Analyte Result). Testresultater, total LDA og analytresultater vises også i Testrapporten (Test Report).

Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Bladder Cancer Monitor

Resultat	Tolkning
----------	----------

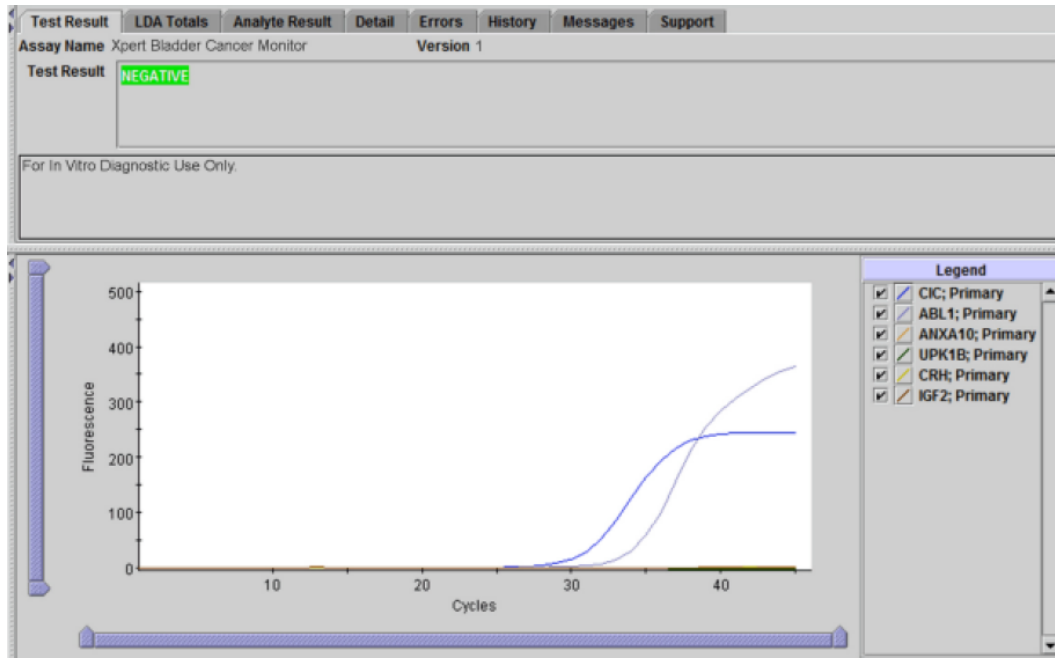
Resultat	Tolkning
POSITIV (POSITIVE) Se Figur 3 og Figur 4.	<ul style="list-style-type: none"> Total LDA (resultatet av en algoritme som bruker Ct-verdiene til ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) er lik eller over grenseverdien. Total LDA skal være innenfor det gyldige området -20 til 20. ABL1: ABL1 Ct er innenfor gyldig område. CIC: Ikke relevant. CIC-resultatene ignoreres fordi testmålene i positive prøver kan interferere med denne kontrollen. PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
NEGATIV (NEGATIVE) Se Figur 5 og Figur 6	<ul style="list-style-type: none"> Total LDA er under grenseverdien. ABL1: ABL1 Ct er innenfor gyldig område. CIC: CIC Ct er innenfor gyldig område. PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 7 og Figur 8	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> ABL1 og CIC: ABL1 Ct og/eller CIC Ct oppfyller ikke godkjenningkriteriene, eller en eller flere av vekstkurvene oppfyller ikke godkjenningkriteriene. PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått. Det cellulære innholdet i prøven er for lavt, PCR ble hemmet, eller prøven ble ikke tatt på riktig måte.
FEIL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> PCC IKKE BESTÅTT (FAIL); alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått. Mulige årsaker til feil inkluderer at reaksjonsrøret ble fylt på feil måte, et integritetsproblem med en reagensprobe ble oppdaget, trykkgrensene ble overskredet eller en ventilposisjonsfeil ble oppdaget.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte. PCC – IR (NA) (ikke relevant).



Figur 3. POSITIVT RESULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	0.7375

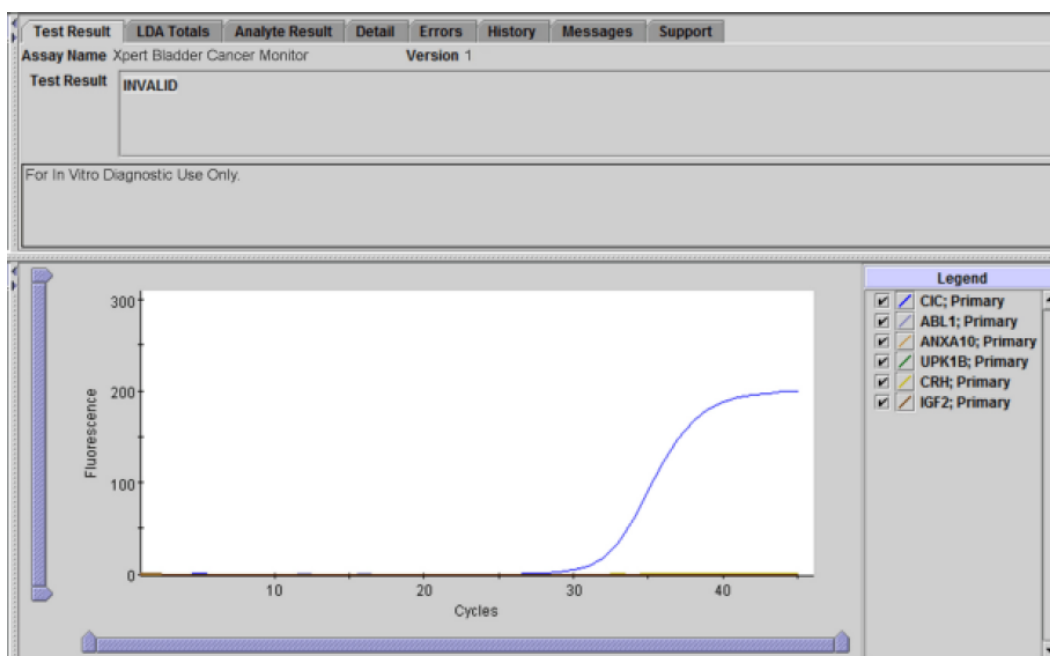
Figur 4. Total LDA – POSITIVT RESULTAT



Figur 5. NEGATIVT RESULTAT

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

Figur 6. Total LDA – NEGATIV



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

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

Figur 8. Total LDA – UGYLDIG

16 Tester som tas på nytt

16.1 Prosedyre for å teste på nytt

For ny test ved et resultat med **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, **UGYLDIG (INVALID)** eller **FEIL (ERROR)** bruker du en ny patron (ikke bruk patronen på nytt).

1. Ta en ny patron ut av settet.
2. Se Avsnitt 12.1 og Avsnitt 12.2.

17 Begrensninger

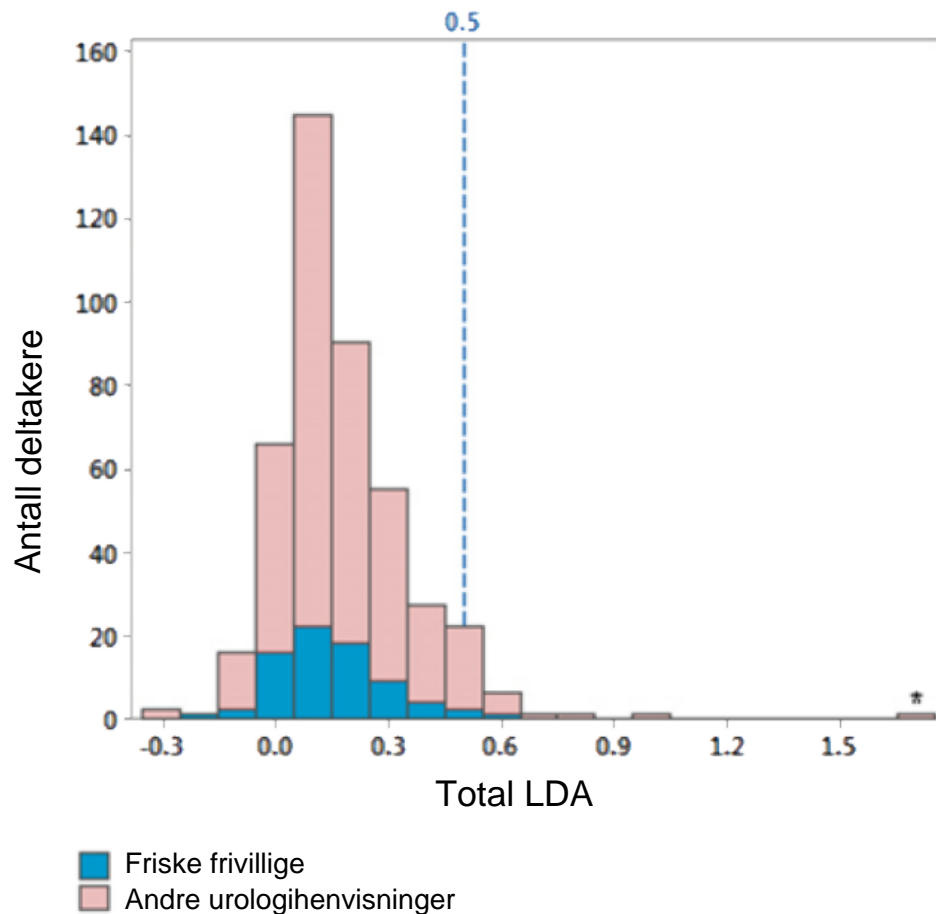
- Ytelsen til Xpert Bladder Cancer Monitor ble validert ved bruk av prosedyrene i dette pakningsvedlegget bare ved bruk av urinprøver tatt fra personer fra 30 til 96 år. Endringer i disse prosedyrene kan påvirke testens ytelse.
- Xpert Bladder Cancer Monitor oppdager ABL1, CRH, IGF2, UPK1B og ANXA10 mRNA i avgitte urinprøver. Sykdommer og medisiner som forårsaker økte nivåer av disse mRNAene i urinen kan resultere i et positivt testresultat.
- Resultater fra Xpert Bladder Cancer Monitor skal tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for klinikeren.

- Feilaktige prøveresultater kan oppstå fra feil prøvetaking, feil håndtering eller oppbevaring av prøver eller forveksling av prøver. Instruksjonene i dette pakningsvedlegget må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Analyseinterferens kan observeres i nærvær av albumin, bilirubin, hemoglobin, fullblod, *candida albicans*, *escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoin og fenazopyridin-HCl. Maksimalt tolererte nivåer av disse stoffene, som angitt i Tabell 7 er 2,4 g/dl for albumin, 11,25 mg/dl for bilirubin, 0,96 g/dl for hemoglobin, 1 % for fullblod, 6e6 cfu/ml for *candida albicans*, 6e5 cfu/ml for *escherichia coli*, 6e7 cfu/ml for *pseudomonas aeruginosa*, 5.5e6 cfu/ml for BCG, 60mg/dl for nitrofurantoin og 25.32 mg/dl for fenazopyridin-HCl.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- og probebindingsregioner kan føre til feilaktige, men troverdige resultater.

18 Forventede verdier

18.1 Verdier blant friske frivillige og urologihenviste deltakere

Xpert Bladder Cancer Monitor ble utført med urinprøver fra friske frivillige og urologihenviste deltakere uten symptomer eller historie med blærekreft, som en del av en analysespesifikk studie (se også Spesifisitet under Klinisk ytelse nedenfor). Distribusjonen av total LDA vises i #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. Analysens grenseverdi er indikert med den blå stiplede linjen.

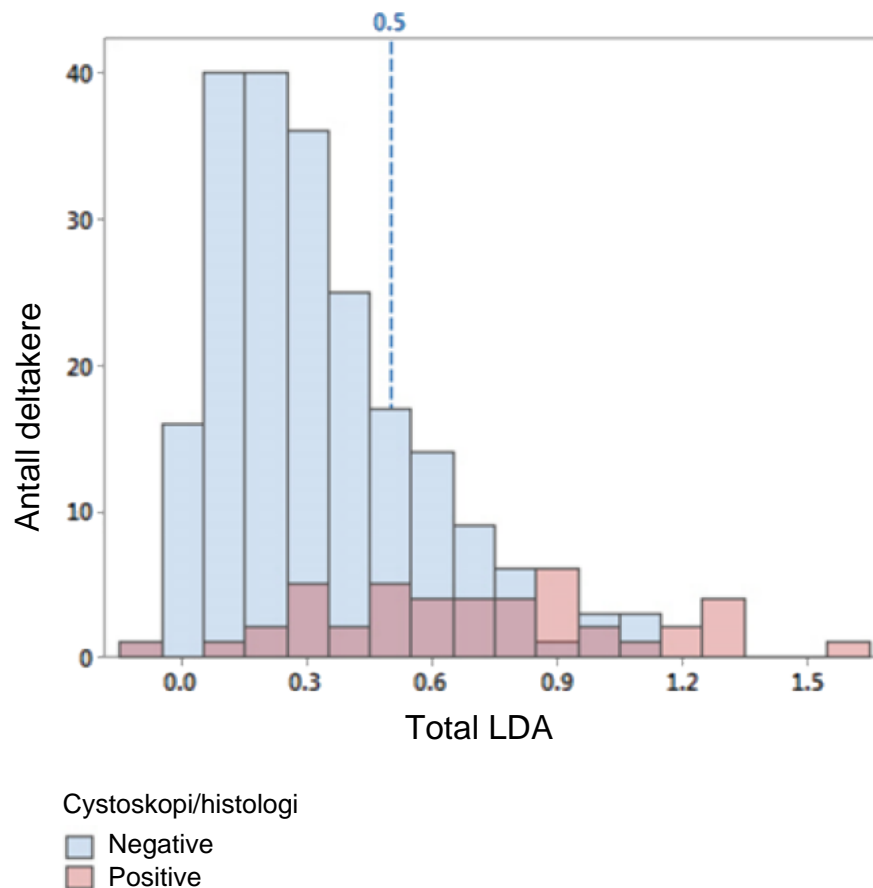


Figur 9. Histogram for Bladder Cancer Monitor total LDA blant friske frivillige og andre urologihenvisninger

* Én deltaker diagnostisert med blærekreft presenterte som maksimal total LDA (avvikende verdi langt til høyre).

18.2 Verdier blant pasienter med blærekreftshistorie

Distribusjonen av total LDA-resultater blant prøver tatt i en prospektiv studie fra personer med en første diagnose eller tilbakefall av blærekreft innen ni måneder etter registrering, vises i #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (Se også #unique_32). Distribusjonen vises for deltakere som opplevde (POS) og ikke opplevde (NEG) et tilbakefall på tidspunktet for innmelding, basert på cystoskopi og histologiretultater. Analysens grenseverdi er indikert med den blå stiplede linjen.



Figur 10. Histogram for Xpert Bladder Cancer Monitor total LDA blant deltakere med blærekreftshistorie

19 Ytelsesegenskaper

19.1 Klinisk ytelse versus standard behandling

Ytelsesegenskaper for Xpert Bladder Cancer Monitor ble evaluert på studiesteder i USA, Canada og EU. Deltakerne inkluderte personer med en første diagnose eller tilbakefall av blærekreft innen ni måneder før påmelding. For kvalifiserte deltakere ble urinprøver tatt for testing med Xpert Bladder Cancer Monitor. Resultatene av Xpert Bladder Cancer Monitor ble sammenlignet med cystoskopi med histologisk bekreftelse av positive og mistenkelige cystoskopier. Pasienter med positive eller mistenkelige cystoskopier, men negative histologifunn, ble ansett å være negative for tilbakefall. Deltakere med positive og/eller mistenkelige cystoskopiresultater som ikke hadde histologi, ble ekskludert fra analysene. Totalt 363 deltakere ble opprinnelig registrert i denne studien, hvorav 255 var kvalifisert for inkludering og hadde gyldige Xpert Bladder Cancer Monitor-resultater.

Demografier for de 255 deltakerne er sammenfattet i Tabell 2.

Tabell 2. Demografisk oppsummering – Studie av tilbakefall av blærekreft

Kategori	N (%)
----------	-------

Kategori		N (%)	
Kjønn	Menn	204 (80,0 %)	
	Kvinner	51 (20,0 %)	
Rase	Hvit	244 (95,7 %)	
	Latinamerikansk	2 (0,8 %)	
	Svart eller afroamerikaner	7 (2,7 %)	
	Asiatisk	1 (0,4 %)	
	Annet	1 (0,4 %)	
Røykehistorie	Nåværende røyker	46 (18,0 %)	
	Tidligere røyker	149 (58,4 %)	
	Har aldri røykt	60 (23,5 %)	
Historie med IV-behandling	Cellegift	71 (27,8 %)	
	Immunterapi	87 (34,1 %)	
	Ingen behandlingshistorie	97 (38,0 %)	
Alder (år)		Gjennomsnitt ± SD (område)	
	Totalt	255	71,1 ± 10,8 (30–96)
	Menn	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30–93)
	Kvinner	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38–96)

Totalt sett viste Xpert Bladder Cancer Monitor en 75,0 % sensitivitet og 80,6 % spesifisitet i forhold til cystoskopi/histologi (Tabell 3). Sensitiviteten blant høygradige svulster var 84,0 % [(21/25) 95 % KI: 65,3–93,6]. Sensitiviteten blant lavgradige svulster var 63,2 % [(12/19) 95 % KI: 41,0–80,9].

Tabell 3. Xpert Bladder Cancer Monitor versus cystoskopi/histologi

	Cystoskopi/histologi			
		Pos	Neg	Totalt
Xpert Bladder	Pos	33	41	74
	Neg	11	170	181
	Totalt	44	211	255
		Sensitivitet	75,0 % (95 % KI: 60,6–85,4)	
	Spesifisitet	80,6 % (95 % KI: 74,7–85,3)		
	PPV	44,6 % (95 % KI: 33,8–55,9)		
	NPV	93,9 % (95 % KI: 89,4–96,4)		
	Nøyaktighet	79,6 % (95 % KI: 74,2–84,1)		
	Prevalens	17,3 % (95 % KI: 13,1–22,4)		

Xpert Bladder Cancer Monitor-tester for 96,1 % (249/259) av studieprøvene var vellykkede ved første forsøk med en samlet forekomst av ubestemmelige på 3,9 %. De ubestemte tilfellene inkluderte 6 **UGYLDIG (INVALID)**, 3 **FEIL (ERROR)** resultater og ett **INGEN RESULTAT (NO RESULT)**-utfall. Sju av de ti ubestemte tilfellene ble testet på nytt, hvorav seks ga gyldige resultater ved gjentatt analyse. Den samlede raten av vellykket analyse var 98,5 % (255/259).

19.2 Spesifisitet

I tillegg til den kliniske spesifisiteten på 80,6 % som ble etablert i overvåkingsstudien for blærekreft, ble det gjennomført en fler-senter, prospektiv studie for å fastslå spesifisiteten til Xpert Bladder Cancer Monitor hos friske frivillige og urologipasienter uten tidligere historie eller kliniske tegn på blærekreft. Totalt 537 deltakere ble opprinnelig registrert i denne studien, hvorav 508 var kvalifisert for inkludering og hadde gyldige Xpert Bladder Cancer Monitor-resultater. Pasientpopulasjonen er oppsummert i Tabell 4.

Tabell 4. Demografioppsummering — Xpert Bladder Cancer Monitor spesifisitetsstudie

Kategori		N(%)	
Kjønn	Menn	341 (67,1 %)	
	Kvinner	167 (32,9 %)	
Røykehistorie	Nåværende røyker	52 (10,2 %)	
	Tidligere røyker	196 (38,6%)	
	Har aldri røykt	260 (51,2%)	
Krefthistorie	GU-historie ^a kreft	73 (14,4 %)	
	Historie med ikke-GU-kreft	32 (6,3 %)	
	Ingen historie med kreft	403 (79,3 %)	
Alder (år)			Gjennomsnitt ± SD (område)
	Totalt	508	62.1 ± 15,1 (19-91)
	Menn	341 (67,1 %)	64.5 ± 14,9 (20-91)
	Kvinner	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU=urogenital

Den generelle spesifisiteten til Xpert blærekreftmonitor hos friske frivillige og forsøkspersoner som presenterte en urologivurdering uten tidligere historie eller kliniske tegn på blærekreft var 95,3 % (484/508). Prøver fra 98,6 % (73/74) av de friske frivillige var negative for Xpert Bladder Cancer Monitor. Et sammendrag av den generelle spesifisiteten og spesifisiteten etter gruppe er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Xpert Bladder Cancer Monitor versus klinisk status

Gruppe	N	TP	FP	TN	FN	Spesifisitet(%) (95 % KI)
FriskeFrivillige	74	I/A	1	73	I/A	98,6 % (92,7-99,8)
Annet	434	I/A	23	411	I/A	94,7 % (92,2-96,4)
Kombinert	508	I/A	24	484	I/A	95,3 % (93,1-96,8)

TP = sann positiv, FP = falsk positiv, TN = sann negativ, FN = falsk negativ. Andre = deltakere henvist til en urologikonsultasjon uten tidligere historie med blærekreft eller kliniske tegn på blærekreft.

20 Analytisk ytelse

20.1 Minimum analyseinndata

Celle- og ABL1 -mRNA -konsentrasjonene, som er sterkt korrelert, varierer mye mellom urinprøver. ABL1 RT-PCR gir robuste resultater på syklus 36,0. ABL1 fungerer som Sample Adequacy Control (SAC), og maksimal Ct for et gyldig testresultat er satt til 36,0, som definerer minimum analyseinndata. Ved å bruke denne grenseverdien for adekvat prøve for 255 avgitte urinprøver, var den ikke-bestemmende hastigheten 3,9 %, sensitiviteten var 75,0 % og spesifisiteten var 80,6 % (se Ytelse versus standard behandling).

Analyseytelsen ble testet i nærheten av grensen for adekvat prøve, og minimum cellekonsentrasjon som kreves for å oppfylle kravet til adekvat prøve ble estimert med to cellelinjer (SW780, ATCC[®] CRL-2169 og BE(2)-c, ATCC[®] CRL-2268). Først ble blanke prøver (n = 30) fremstilt ved å tilsette individuelle urinprøver til like store mengder Xpert Urine Transport

Reagent og filtrere for å fjerne endogene celler. To replikater ble testet med hver av to reagenspartiene for hver urinprøve. Alle testresultater var **UGYLDIG (INVALID)** fordi ABL1 ikke ble oppdaget, eller Ct var større enn 36,0. De resterende volumene av blanke prøver ble deretter samlet og brukt som fortynningsmiddel for cellelinjefortynningene.

Minste cellekonsentrasjon som kreves for å oppnå 19 av 20 replikater med ABL1 Ct lik eller mindre enn 36,0, ble estimert ved hjelp av logistisk regresjon og ved å teste replikater på 20 i minst fem konsentrasjoner over tre dager med testing. Studien ble utført med to forskjellige partier av Xpert Bladder Cancer Monitor, og resultatene er oppsummert i Tabell 6.

Tabell 6. Minimum analyseinndata i Xpert Bladder Cancer Monitor

Cellelinje	Minimum analyseinndata (i celler/ml ukonservert prøve) esstimater (Logit) (nedre og øvre 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 spesifisitet

Primerne og probene i Xpert Bladder Cancer Monitor ble designet for å forsterke mRNA og for å unngå amplifikasjon av humant genomisk DNA. For å avgjøre om Xpert Bladder Cancer Monitor amplifiserer og detekterer humant genomisk DNA, ble humant genomisk DNA (Promega G304A) introdusert direkte i RT-PCR-analysen ved 40 ng/ml, 400 ng/ml og 4 ug/ml. Åtte replikater per humant genomisk DNA -konsentrasjon og åtte kontroller uten tilsatt DNA ble testet. Ct-resultatene for alle målene (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) var null (mål ikke oppdaget) i alle replikatene. Disse resultatene viser at det ikke ble påvist noen kryssreaktivitet med humant genomisk DNA med Xpert Bladder Cancer Monitor. Det humane genomiske DNA forstyrret heller ikke CIC-reaksjonen ved konsentrasjonene som ble testet.

20.3 Interfererende stoffer

I en ikke-klinisk studie ble 26 potensielt interfererende stoffer, inkludert tre mikroorganismer som kan være tilstede i ugyldige urinprøver, evaluert med Xpert Bladder Cancer Monitor.

For å avgjøre om tilstedeværelsen av de potensielt interfererende stoffene forårsaket analyseinterferens, ble åtte replikerende negative og åtte replikerende positive prøver testet per stoff. Løsninger av potensielt forstyrrende stoffer ble tilberedt og testet ved konsentrasjoner på eller over de som er angitt i Tabell 7, som viser maksimal tolerert konsentrasjon for hvert stoff. Alle individuelle prøver ble bevart ved å legge dem til et like stort volum av Xpert urintransportreagens, og deretter kombinert for å lage både negative og positive samlinger. Stoffene og organismer ble deretter fortynt i de negative og positive samlingene for testing.

Effekten av hvert potensielt interfererende stoff på positive og negative replikater ble evaluert ved å sammenligne total LDA, generert i nærvær av stoffet til total LDA fra kontroller som mangler stoffet.

Av de 26 potensielt interfererende stoffene, forårsaket to mikroorganismer, *pseudomonas aeruginosa* ved en konsentrasjon på 6e8 cfu/ml og *candida albicans* ved en konsentrasjon på 6e7 cfu/ml **UGYLDIGE (INVALID)** testresultater. To stoffer, nitrofurantoin (ved 75 mg/dl) og fenazopyridin-HCl (ved 33,75 mg/dl), forårsaket **FEIL (ERROR)** testresultater. Seks stoffer forårsaket statistisk signifikante hemmende effekter på total LDA som var mer enn to standardavvik fra kontrollmiddelet: Albumin (ved 3 g/dl), hemoglobin (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 fullblod (ved 1,5 %). For disse stoffene ble det foretatt titreringer og de maksimalt tolererte konsentrasjonene ble bestemt og er oppført i Tabell 7.

Tabell 7. Stoffe som ble testet og maksimal konsentrasjon tolerert

Analytt	Testkonsentrasjon*	
	(S-enheter)	(Konv. enheter)
Mulige urinkomponenter		
Albumin	30 g/l	2.4 g/dl
Askorbinsyre (vitamin C)	342 µmol/L	6 mg/dl

Analytt	Testkonsentrasjon*	
	(S-enheter)	(Konv. enheter)
Bilirubin (ukonjugert)	192,4 µmol/l	11.25 mg/dl
Koffein	308 µmol/l	598 µg/l
Etanol	21.7 mmol/l	100 mg/dl
Glukose	6.7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobin	12 g/l	0,96 g/dl
Levkocytter	I/A	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
Fullblod	I/A	1 % v/v
Mulige mikrobielle kontaminanter		
<i>Candida albicans</i>	I/A	6e6 cfu/ml
<i>Escherichia coli</i>	I/A	6e5 cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	I/A	6e7 cfu/ml
Terapeutiske midler		
Paracetamol	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	I/A	5.5e6 cfu/ml
Doksykyklin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448.7 µmol/l	15 mg/dl
Acetylsalisylsyre	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	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
Fenazopyridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprim	2.1 mmol/l	60 mg/dl
*Konsentrasjoner av ukonservert (ren) urin		

20.4 «Carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk minimerer «carry-over»-kontaminasjon fra svært høye positive prøver i etterfølgende negative prøver kjørt i samme GeneXpert-modul. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul umiddelbart etter en svært høy positiv blærekreftprøve. Den høyt positive prøven bestod av cellelinjer SW780 (ATCC® CRL-2169) med 1.5e5 celler/ml, og BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) med 2.5e4 celler/ml, i en 50 % Xpert Urine Transport Reagent og 50 % syntetisk urinbakgrunn. Testordningen ble gjentatt 43 ganger med en enkelt GeneXpert-modul for totalt 21 høye positive og 22 negative prøver. Alle de 21 positive prøvene ble riktig rapportert som **POSITIVE**. Tjuen av de negative prøvene ble riktig rapportert som **NEGATIVE**, og en negativ prøve var rapportert som **UGYLDIG** fordi Ct-verdien av CIC var utenfor det gyldige området.

20.5 Analyseresproduserbarhet

Reproduserbarheten til Xpert Bladder Cancer Monitor ble evaluert ved hjelp av et panel med fem prøver utarbeidet i en bakgrunnsmatrise med 50 % Xpert urintransport-reagens og 50 % urin, og som strekker seg over det LDA rapporterbare området. To operatører ved hvert av de tre studiestedene testet ett panel med fem prøver over ni testdager (fem prøver × ni dager × to operatører × to replikater × tre studiesteder). Tre partier med Xpert Bladder Cancer Monitor-patroner ble brukt på hvert av de tre teststedene. Xpert Bladder Cancer Monitor ble utført i henhold til Xpert Bladder Cancer Monitor -prosedyren.

Reproduserbarheten til Xpert Bladder Cancer Monitor ble evaluert i form av LDA-totalene for hver prøve i forhold til forventede verdier. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom partier, mellom dager, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 8.

Tabell 8. Sammendrag av reproduserbarhetsdata

Forventet LDA-total	Faktisk (95 % KI)	N	Sted/inst		Parti		Dag		Operatør/kjøring		Innen samme kjøring		Totalt	
			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 bidrag fra komponentens varians til total CV.

21 Referanser

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 Cepheids hovedkontorer

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Teknisk assistanse

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Feilmeldinger (om det er noen)
- Programvareversjon og, hvis relevant, nummeret på datamaskinens serviceetikett

Rapporter alvorlige hendelser knyttet til testen til Cepheid og vedkommende myndighet i medlemsstaten der den alvorlige hendelsen skjedde.

Kontaktinformasjon

USA

Telefon: +1 888 838 3222

E-post: techsupport@cepheid.com

Frankrike
















Telefon: +33 563 825 319

E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	CE-merking – europeisk samsvar

Symbol	Betydning
	Må ikke gjenbrukes
	Forsiktig
	Utløpsdato
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Advarsel
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til n tester
	Kontroll
	Temperaturbegrensning
	Autorisert representant i EU
	Biologiske risikoer
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300 Faks: + 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 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.