

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE

Varumärken, patent och copyright-uttalanden

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-logotypen, GeneXpert[®], och Xpert[®] är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERFÖRBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSANVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÄR UTTRYCKLIGEN ÖVERFÖRDA, UNDERFÖRSTÅDDA ELLER VIA ESTOPPEL. DESSUTOM MEDFÖLJER INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING VID KÖPET AV DENNA PRODUKT.

© 2016–2023 Cepheid.

Se Revisionshistorik för en detaljerad lista av ändringar.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.

1 Egendomsskyddat namn

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Allmänt namn

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Avsedd användning

Xpert Bladder Cancer Monitor/Xpert Bladder Cancer Detection, som utförs på Cepheid GeneXpert[®]-instrumentsystemen, är ett kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test avsett att övervaka återkommande av blåscancer hos vuxna patienter som tidigare diagnostiserats med blåscancer. Testet använder ett urinprov och mäter nivån på fem mål-mRNA (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) med hjälp av realtid, polymeraskedjereaktion med omvänd transkriptas (RT-PCR). Xpert Bladder Cancer Detection är indicerat som ett hjälpmedel för standard klinisk utvärdering vid övervakning av återkommande cancer i urinblåsan hos vuxna patienter som tidigare diagnostiserats med cancer i urinblåsan och bör användas tillsammans med andra kliniska åtgärder för att bedöma återkommande sjukdom.

4 Sammanfattning och förklaring

Urotelial blåscancer (UBC) är den sjunde vanligaste canceren bland män och den 17:e vanligaste cancer hos kvinnor världen över.¹ UBC är vanligare i utvecklade länder och är den fjärde och nionde vanligaste canceren hos män respektive kvinnor i västvärlden. 75 % av de nyligen diagnostiserade UBC är icke-muskelinvasiv cancer medan 25 % av de återstående diagnoserna är muskelinvasiva, vilket kräver radikala ingrepp.¹ Frekvensen av UBC i kombination med den högsta återfallsfrekvensen av alla cancerformer lägger en enorm kostnadsbelastning på sjukvårdssystemen. Förekomsten av UBC har minskat i specifika länder och man tror att det är kopplat till en minskning av tobaksanvändning och förbättrad industriell hygien i högriskyrken. Den globala bördan antas dock öka i första hand i utvecklingsländer, särskilt i Kina där rökning är vanlig och befolkningen är hög. Förekomsten av UBC är den högsta av alla urologiska cancerformer.¹ I USA fortsätter förekomsten av blåscancer att öka i den åldrande befolkningen med de senaste uppskattningarna på över 74 000 fall 2015. Dessutom lever över 500 000 patienter med blåscancer i USA.² I Europeiska unionen (EU) är åldersstandardiserad förekomst 27 per 100 000 för män och sex per 100 000 för kvinnor. Förekomst, prevalens och dödlighet varierar mellan regioner och länder.¹ Blåscancer drabbar oftast människor över 60 år i USA och Europa.² Förekomsten är nästan fyra gånger högre hos män än hos kvinnor och är högst i kaukasiska.²

Blåscancer uppstår oftast med mikroskopisk eller smärtfri grov hematuri, vilket är uppenbart hos cirka 80-90 % av patienterna som diagnostiserats med blåscancer. Människor som först ses med avancerad sjukdom är mer benägna att uppleva symtom, såsom rygg- eller bäckenvärk, förutom hematuri. Den kliniska presentationen av de flesta patienter är ej anmärkningsvärd och diagnosen kräver mer invasiva tester.

Blåscancer har den högsta återfallsfrekvensen av all malignitet, ofta så högt som 70 % inom fem år efter framgångsrik behandling. Medan majoriteten av patienterna med blåscancer kan behandlas framgångsrikt med organsparande terapi, kommer de flesta att uppleva antingen återfall eller progression. Denna höga återkommande/progressiva frekvensen kräver arbetsam och noggrann övervakning som ett medel för tidig diagnos och behandling; sådan övervakning förbättrar överlevnaden dramatiskt.³

För närvarande finns det ett behov av förbättrad sensitivitet och förbättrad vändningstid för tester för patienter med symtom. Xpert Bladder Cancer Detection använder Cepheid GeneXpert-instrumentsystem för att mäta uttrycket av fem mRNA-mål i ett urinprov i en fristående kassett. Denna lättanvända och snabba lösning kräver mindre än två minuters hands-on-tid med en total handläggningstid på cirka 90 minuter.

5 Metodens princip

GeneXpert-instrumentsystemen automatiserar och integrerar provbearbetning, nukleinsyraamplifiering samt detektion av målskvenser i enkla eller komplexa prover med användning av realtids-PCR (Polymerase Chain Reaction) (PCR) och omvända transkriptasassayer (RT-PCR). Systemen består av ett instrument, en dator och förladdad mjukvara för att utföra test och granska resultaten. Systemen kräver användning av kasserbara kassetter för engångsbruk som rymmer PCR-reagenser och som står för PCR-processen. Eftersom kassetterna är fristående och prover aldrig kommer i kontakt med arbetsdelar på instrumentmodulerna minimeras korskontaminering mellan proverna. För en fullständig beskrivning av systemet, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

Xpert Bladder Cancer Detection innehåller reagenser för detektion av fem mRNA-mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH och IGF2). ABL1 fungerar som adekvat provkontroll (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 säkerställer att provet innehåller celler och RNA från människa. En positiv ABL1-signal krävs för ett giltigt testresultat. Probe check kontroller (PCC) inkluderas för att verifiera rehydrering av reagenser, PCR-rörets fyllning i kassetten, probeintegriteten och färgstabiliteten. En Cepheid intern kontroll (CIC), utformad för att detektera provassocierad inhibering av realtid RT-PCR, ingår i varje kassett.

Urinprover måste först behandlas med kitet Xpert® reagens för urintransport genom att överföra 4,5 mL urin till röret från reagens för urintransport och sedan vända det tre gånger för att blanda. Överföringspipetten som medföljer Xpert Bladder Cancer Detection används för att överföra 4 mL behandlat urin till provkammaren i kassetten.

Alla reagenser som krävs för provberedning och RT-PCR-analys är förinstallerade i kassetten. Celler i urinprovet fångas upp på ett filter och lyseras genom ultraljudsbehandling. Den frigjorda nukleinsyran elueras därefter med torra RT-PCR-reagenser och lösningen överförs till reaktionsbehållaren för RT-PCR och detektion. Tiden till resultat är cirka 90 minuter.

Xpert Bladder Cancer Detection ger ett **POSITIVT (POSITIVE)** eller **NEGATIVT (NEGATIVE)** testresultat baserat på resultaten av en linjär diskriminantanalys (LDA)-algoritm som använder cykeltröskel (Ct)-resultaten för de fem mRNA-målen. Det är inte nödvändigt att detektera alla mRNA-mål för ett **POSITIVT (POSITIVE)** testresultat.

6 Reagenser och instrument

6.1 Material som tillhandahålls

Xpert Bladder Cancer Detection-kitet innehåller tillräckligt med reagenser för att behandla 10 kvalitetskontrollprover och/eller urinprover som behandlats med kitet Xpert reagens för urintransport (katalog nr. GXUTR-CE-30). Kitet Xpert Bladder Cancer Detection innehåller följande:

Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter med integrerade reaktionsrör	10
<ul style="list-style-type: none">• Kula 1, kula 2 och kula 3 (frostorkade)• Elueringsreagens	1 av varje kassett 1,5 ml per kassett
Kasserbara transferpipetter	1 påse med tio per kit
CD	1 per kit
<ul style="list-style-type: none">• Assay definition file• Bruksanvisning (bipacksedel)	

Anm Säkerhetsdatablad (SDS) finns tillgängliga på www.cepheidinternational.com eller <https://www.cepheidinternational.com> under fliken **SUPPORT (SUPPORT)**.

Anm Bovint serumalbumin (BSA) i kulorna inuti denna produkt producerades och tillverkades enbart från bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter döden. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmaterial.

7 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter och reagenser vid 2–28 °C.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd kassetten inom 30 minuter efter öppnandet av kassetlocket.
- Använd inte en kasset som har läckt.

8 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- Kitet Xpert reagens för urintransport (katalog nr. GXUTR-CE-30) för behandling av primära urinprov. Kitet består av ett rör av Xpert reagens för urintransport och en överföringspipett.
- GeneXpert Dx-instrument- eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator, streckkodsscanner, användarmanual.
 - För GeneXpert Dx-system: GeneXpert Dx mjukvaruversion 4.7b eller senare
 - För GeneXpert Infinity-80- och Infinity-48s-systemen: Xpertise programvara version 6.4b eller senare
- Skrivare: Om en skrivare behövs kan du kontakta Cepheid teknisk support för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.

9 Varningar och försiktighetsåtgärder

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla biologiska prov bör behandlas som om de kan överföra smittämnen. Alla humanprov ska behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga från Världshälsoorganisationen (World Health Organization) eller CDC (Center för sjukdomskontroll och prevention, Centers for Disease Control and Prevention) i USA.
- Följ din institutions säkerhetsmetoder vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.
- Prestanda och egenskaper för detta test har fastställts endast med den provtyp som listas i avsnittet Avsedd användning. Prestandan för denna assay med andra provtyper eller prov har inte utvärderats.
- Urinprover måste behandlas med kitet Xpert reagens för urintransport (katalog nr. GXUTR-CE-30).
- Öppna inte en Xpert Bladder Cancer Detection-kasset förutom när du lägger till ett prov som behandlats med Xpert reagens för urintransport.
- Använd inte en kasset som har tappats eller skakats.
- Använd inte en kasset som har ett skadat reaktionsrör.
- Varje Xpert Bladder Cancer Detection-kasset för engångsbruk används för att bearbeta ett test. Återanvänd inte använda kassetter.
- Den kasserbara pipetten för engångsbruk används för att överföra ett prov. Återanvänd inte kasserbara pipetter.
- Använd inte en kasset om den verkar våt eller om lockförseglingen verkar vara bruten.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten på kassetten.
- För att undvika kontaminering av prov eller reagenser rekommenderas god laboratoriesed, vilket inkluderar byte av handskar mellan hanteringar av patientprov.
- Kontakta din institutions miljöavdelning gällande korrekt avyttring av använda kassetter och oanvända reagenser. Kontrollera statliga, territoriella eller lokala bestämmelser eftersom de kan skilja sig från nationella bestämmelser om bortskaffande. Materialet kan uppvisa egenskaper som farligt avfall och kräva specifika bortskaffningsförfaranden. Institutioner ska kontrollera sina respektive bestämmelser för avyttring av farligt avfall.

10 Kemiskt farliga ämnen

Enligt förordning (EG) Nr 1272/2008 (CLP) anses detta material inte vara farligt.

11 Provinsamling, transport och förvaring

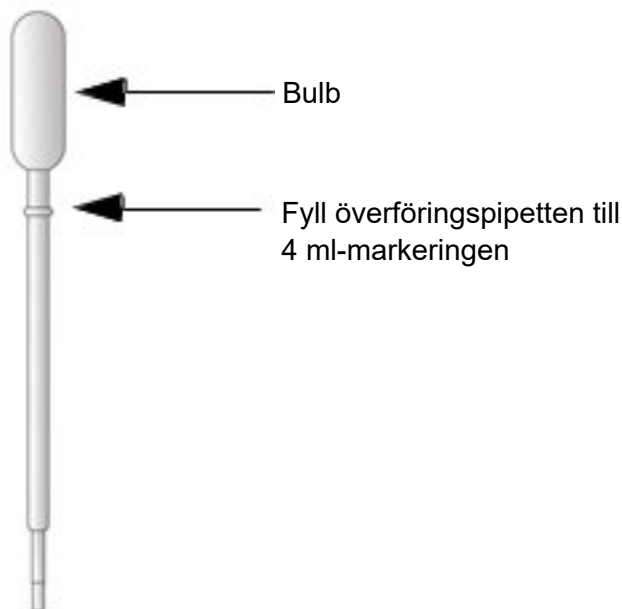
- Använd endast med urinprov behandlade med kitet Xpert reagens för urintransport (katalog nr. GXUTR-CE-30). Följ tillverkarens instruktioner för insamling och hantering av urinprov.
- Urinprov bör överföras till rören från Xpert reagens för urintransport inom en timme efter primär insamling. Innan du överför urin till röret från Xpert reagens för urintransport, se till att urininsamlingskoppen har vänds tre gånger för blandning.
- Urinprov som förvaras i rören från Xpert reagens urintransport ska transporteras till laboratoriet vid 2–28 °C.
- Urinprov i rören från Xpert reagens urintransport är stabila upp till sju dagar vid 2–28 °C innan testning med Xpert Bladder Cancer Detection.

12 Metod

12.1 Förbereda kassetten

Viktigt Starta testet inom 30 minuter från det att provet tillsatts till kassetten.

1. Ta ut kassetten ur förpackningen.
2. Vänd Xpert reagens för urintransport tre gånger för att blanda.
3. Öppna kassetten lock.
4. Öppna locket på transportröret.
5. Fyll provet till 4 mL-markeringen.
 - a) Tryck ihop bulben i överföringspipetten.
 - b) Sätt in pipetten i transportröret.
 - c) Frigör bulben för att fylla överföringspipetten till 4 mL-markeringen.
 - d) Behåll återstående prov vid 2–28 °C om ett omprov skulle krävas.



Figur 1. Xpert Bladder Cancer Detection Överföringspipett

6. Töm pipettens innehåll i kassetten provkammare.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Detection Kassetten (sedd ovanifrån)

7. Stäng locket på kassetten.

12.2 Starta testet

Viktigt Innan du startar testet ska du försäkra dig om att Xpert Bladder Cancer Detection assay definition file (ADF) har importerats in i mjukvaran.

Detta avsnitt listar standardstegen för att använda GeneXpert-instrumentsystemet. För detaljerade anvisningar, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

Anm De steg som du följer kan skilja sig åt om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde.

1. Sätt på GeneXpert-instrumentsystemet:

- Om du använder GeneXpert Dx-instrumentet, sätt först på instrumentet och sedan datorn. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på GeneXpert Dx-mjukvarans genvägsikon på Windows®-skrivbordet.
- eller
- Om du använder GeneXpert Infinity-instrumentet, starta instrumentet. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på Xpertise-mjukvarans genvägsikon på Windows-arbetsbordet.

2. Logga in på GeneXpert-instrumentsystemets mjukvara med användning av ditt användarnamn och lösenord. I GeneXpert-systemets fönster, klicka på **Skapa test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klicka på **Beställningar (Orders)** och **Beställa test (Order Test)** (Infinity). Fönstret **Skapa test (Create Test)** öppnas.

3. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID (Sample ID) associeras med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results) och alla rapporter. Dialogrutan Skanna kassetten (Scan Cartridge) visas.

4. Skanna streckkoden på Xpert Bladder Cancer Detection-kassetten. Fönstret Skapa test (Create Test) visas. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av strekkodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetten serienummer (Cartridge SN).

5. Klicka på **Starta test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Skicka (Submit)** (Infinity). Skriv in lösenordet om det begärs.

6. För GeneXpert Infinity-systemet ska kassetten placeras på transportbandet. Kassetten kommer automatiskt att laddas, testet kommer att köras och den använda kassetten kommer att placeras i avfallsbehållaren.

eller

För GeneXpert Dx-instrumentet:

- a) Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
- b) Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testet är klart slutar lampan att lysa.
- c) Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren. Ta ut kassetten.

- d) Kassera använda kassetter i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis. Se Avsnitt 9. Varningar och försiktighetsåtgärder.

13 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För mer detaljerade anvisningar om hur man granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilket instrument som används.

1. Klicka på ikonen **Granska resultat (View Results)** för att visa resultaten.
2. Klicka på knappen **Rapport (Report)** i fönstret Granska resultat (View Results) efter att testen har slutförts för att visa och/eller generera en rapportfil i PDF-format.

14 Kvalitetskontroll

Inbyggda kvalitetskontroller

Varje test innehåller en intern kontroll (CIC), probe check kontroll (PCC) och ABL1-kontroll.

- **Cepheid intern kontroll (CIC):** CIC är en Armored RNA[®]-kontroll i form av en torr kula som ingår i varje kassett för att detektera provassocierad inhibering av RT-PCR. CIC godkänns om det uppfyller validerade acceptanskriterier.
- **Probe check kontroll (PCC):** Före start av PCR mäter GeneXpert-instrumentsystemet fluorescenssignalen från proberna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probeintegriteten och färgstabiliteten. PCC godkänns om den uppfyller de validerade acceptanskriterierna.
- **ABL1-kontroll:** Denna adekvata provkontroll (SAC) säkerställer att provet innehåller celler och RNA från människa. ABL1-signalen krävs för ett giltigt testresultat. En negativ ABL1 indikerar att provet inte innehåller tillräckligt med mänskliga celler eller att provet har försämrats.
- **Externa kontroller (inte tillhandahållna):** Externa kontroller ska användas i enlighet med lokala, statliga och federala godkända organisationers krav, som tillämpligt.

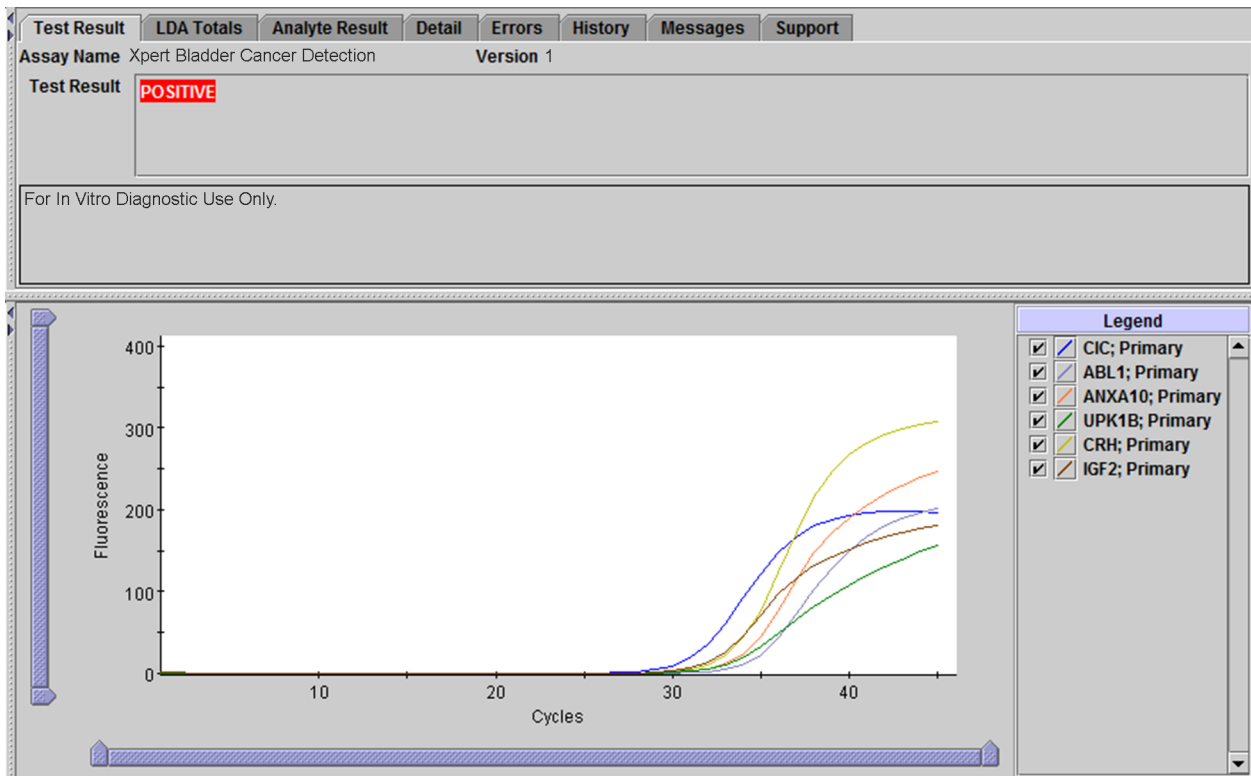
15 Tolkning av resultat

Resultaten tolkas av GeneXpert-instrumentsystemet från uppmätta fluorescenssignaler och inbyggda beräkningsalgoritmer och kommer att visas på fliken Testresultat (Test Result), Totala LDA (LDA Totals) och Analytresultat (Analyte Result) i fönstret **Granska resultat (View Results)**. Testresultatet, Totala LDA och Analytresultaten visas även i Testrapporten (Test Report).

Tabell 1. Xpert Bladder Cancer Detection representativa resultat och tolkning

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

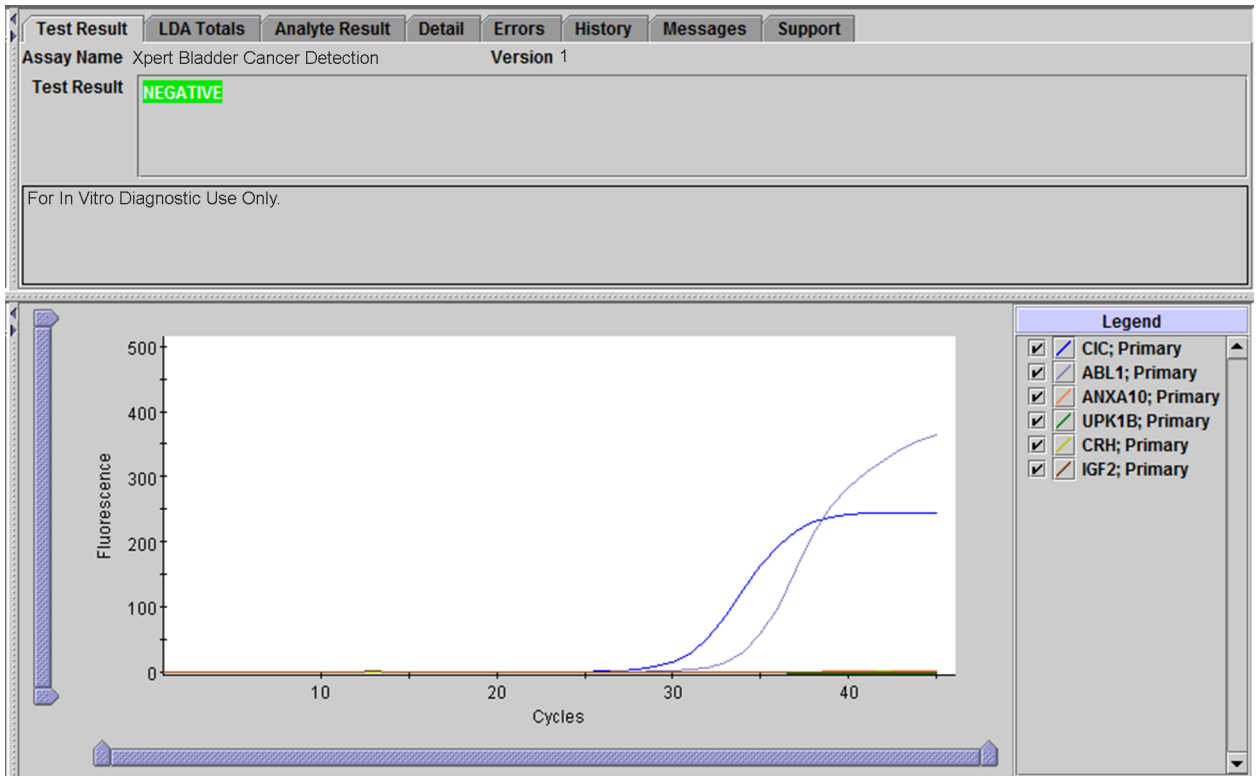
Resultat	Tolkning
POSITIV (POSITIVE) Se Figur 3 och Figur 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Den totala LDA (resultatet av en algoritm som använder Ct-värdena för ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH och IGF2) är lika med eller över cutoff. • Den totala LDA måste ligga inom det giltiga intervallet -20 till 20. • ABL1: ABL1 Ct är inom det giltiga intervallet. • CIC: Inte tillämplig. CIC-resultaten ignoreras eftersom målen i assayen för positiva prover kan störa denna kontroll. • PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända
NEGATIV (NEGATIVE) Se Figur 5 och Figur 6.	<ul style="list-style-type: none"> • Den totala LDA är under cutoff. • ABL1: ABL1 Ct är inom det giltiga intervallet. • CIC: CIC Ct är inom det giltiga intervallet. • PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända
OGILTIGT (INVALID) Se Figur 7 och Figur 8.	Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 och CIC: ABL1 Ct och/eller CIC Ct uppfyller inte acceptanskriterier eller så uppfyller en eller flera av tillväxtkurvorna inte acceptanskriterier. • PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända • Cellinnehållet i provet är för lågt, PCR inhiberades eller så samlades provet inte in korrekt.
FEL (ERROR)	Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas. <ul style="list-style-type: none"> • PCC EJ GODKÄND (FAIL); alla eller ett av probekontrollresultaten är ej godkända. • Möjliga anledningar till fel kan vara att ett reaktionsrör inte fyllts korrekt, ett reagensprobeintegritetsproblem detekterades, tryckgränserna överskreds eller att ett ventilpositioneringsfel detekterades.
INGET RESULTAT (NO RESULT)	Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas. <ul style="list-style-type: none"> • Ett INGET RESULTAT (NO RESULT) tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel stoppade användaren ett test som kördes. • PCC – Inte tillämplig (NA)



Figur 3. POSITIVT RESULTAT

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

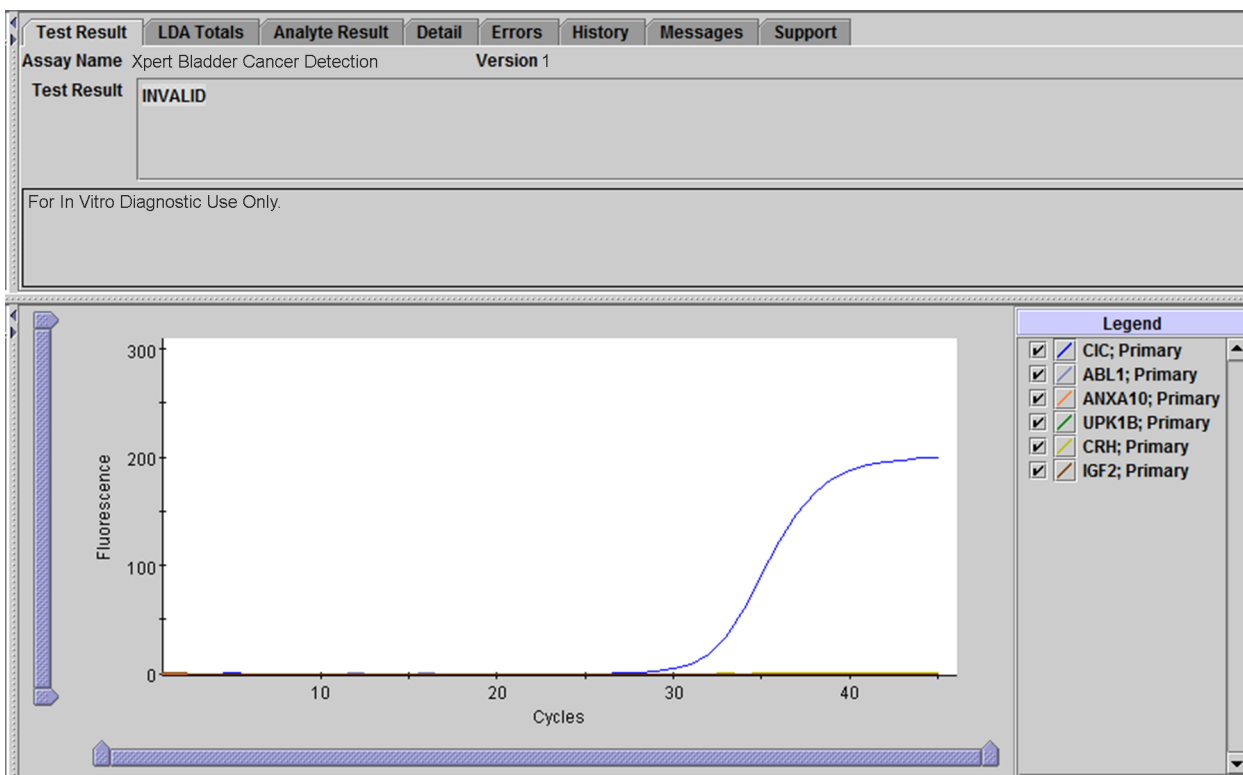
Figur 4. Total LDA – POSITIVT RESULTAT



Figur 5. NEGATIVT RESULTAT

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

Figur 6. Total LDA – NEGATIVT RESULTAT



Figur 7. OGILTIGT (INVALID)

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

Figur 8. Total LDA – OGILTIGT

16 Omtestningar

16.1 Omtestningsmetod

För att göra om testet för resultaten **INGET RESULTAT (NO RESULT)**, **OGILTIGT (INVALID)**, eller **FEL (ERROR)** ska du använda en ny kassett (återanvänd inte kassetten).

1. Ta ut en ny kassett från kitet.
2. Se Avsnitt 12.1. Förbereda kassetten och Avsnitt 12.2. Starta testet.

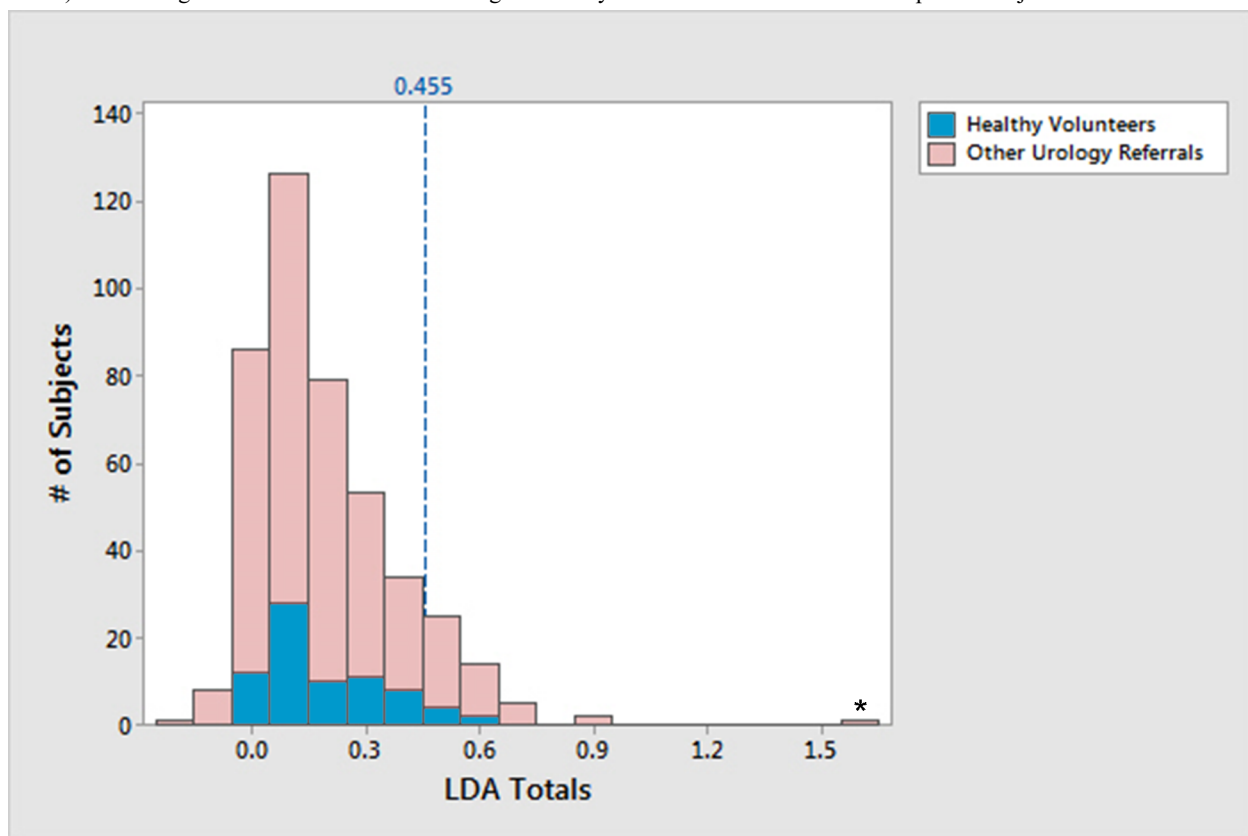
17 Begränsningar

- Modifiering av dessa metoder kan ändra testens prestanda. Resultat från Xpert Bladder Cancer Detection ska tolkas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska uppgifter som är tillgängliga för klinikern.
- Prestandan för Xpert Bladder Cancer Detection validerades med hjälp av metoderna i denna bruksanvisning och använde endast urinprov som samlats in från personer från 19 till 95 år.
- Xpert Bladder Cancer Detection detekterar ABL1, CRH, IGF2, UPK1B och ANXA10 mRNA i urinprov. Sjukdomar och mediciner som orsakar ökade nivåer av dessa mRNA i urinen kan resultera i ett positivt testresultat.
- Felaktiga testresultat kan uppstå vid olämplig provinsamling, hantering, förvaring eller vid förväxling av prov. Försiktig följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.
- Interferens i assyten kan observeras med närvaro av albumin, bilirubin, hemoglobin, helblod, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoin och fenazopyridin-HCl. De högsta tolererade halterna av dessa ämnen, som anges i Tabell 7, är 1,92 g/dL för albumin, 11,25 mg/dL för bilirubin, 0,153 g/dL för hemoglobin, 1 % för helblod, 6e6 cfu/mL för *Candida albicans*, 6e5 cfu/mL för *Escherichia coli*, 6e7 cfu/mL för *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 cfu/ml för BCG, 60 mg/dL för nitrofurantoin och 25,32 mg/dL för fenazopyridin-HCl.
- Mutationer eller polymorfismer i primär- eller probindningsregioner kan resultera i felaktiga men trovärdiga resultat.

18 Förväntade värden

18.1 Värden bland friska volontärer och patienter med urologisk remiss

Xpert Bladder Cancer Detection utfördes med urinprov från friska volontärer och patienter med urologisk remiss utan symptom eller historik av blåscancer, som en del av en assay specificitetstudie (se även specificitet under klinisk prestanda nedan). Fördelningen av den totala LDA visas i Figur 9. Assayens cutoff indikeras med en blå prickad linje.

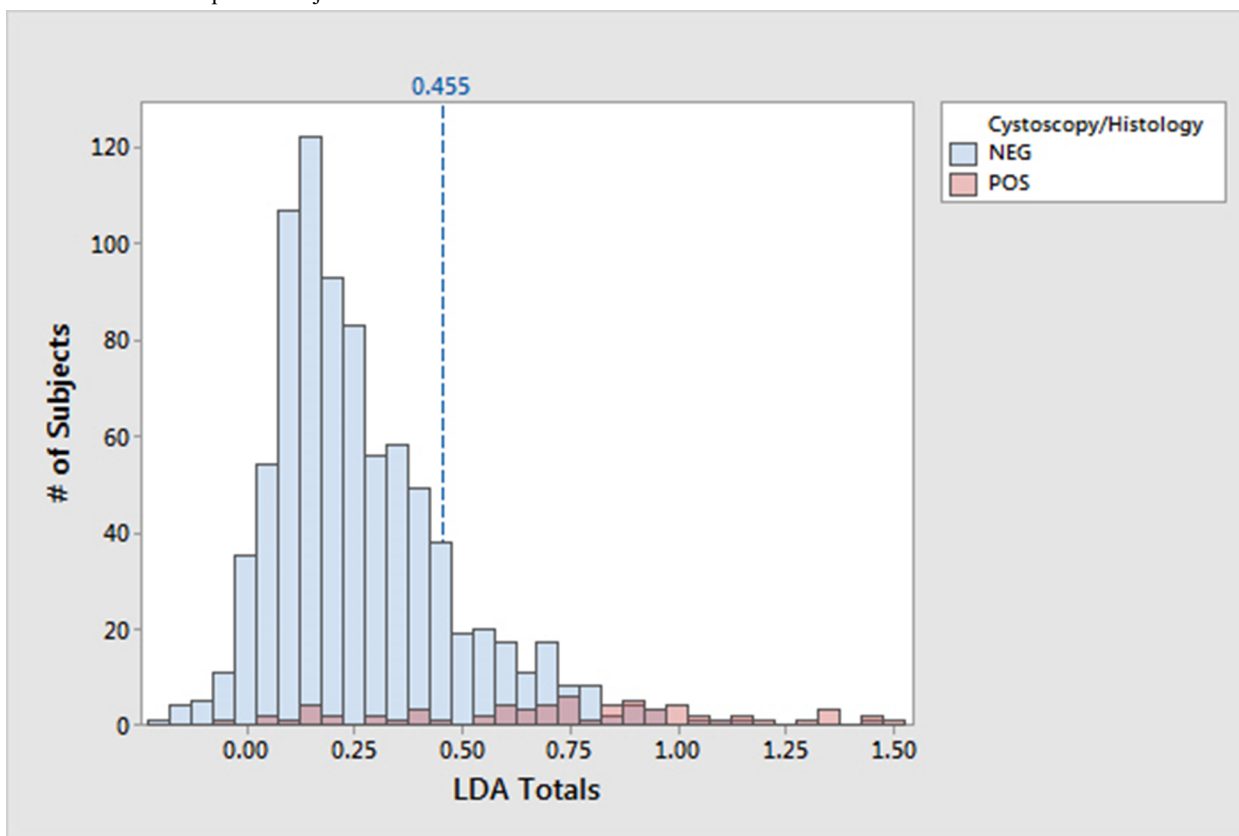


Figur 9. Histogram för Bladder Cancer Detection totala LDA bland friska volontärer och andra urologiska remisser

*En patient som diagnostiserats med blåscancer presenteras som maximal total LDA (utliggare längst till höger)

18.2 Värden bland patienter med symptom av blåscancer

Fördelningen av de totala LDA-resultaten bland prover som samlats in i en prospektiv studie från patienter som uppvisar symptom på blåscancer visas i Figur 10. (Se även Avsnitt 19.1. Prestanda kontra standardvård). Fördelningen visas för personer som hade (POS) och inte hade (NEG) blåscancer baserat på cystoskopi och histologiska resultat. Assayens cutoff indikeras med en blå prickad linje.



Figur 10. Histogram av Xpert Bladder Cancer Detection totala LDA för patienter med symptom av blåscancer

19 Prestanda och egenskaper

19.1 Prestanda kontra standardvård

Prestanda och egenskaper av Xpert Bladder Cancer Detection utvärderades på platser i USA, Kanada och E.U. Patienter inkluderade individer som uppvisade symptom på blåscancer. För studieändamål definierades symtomatiska patienter som de som uppvisade patientrapporterad makroskopisk (grov) eller asymtomatisk mikrohematuri inom 12 veckor efter inskrivning för studien. För passande patienter samlades urinprover in för testning med Xpert Bladder Cancer Detection. Resultaten från Xpert Bladder Cancer Detection jämfördes med cystoskopi, med histologibekräftelse av positiva och misstänkta cystoskopier. Patienter med positiva eller misstänkta cystoskopier men negativa upptäckter med histologi ansågs vara negativa för blåscancer. Patienter med positiva och/eller misstänkta cystoskopieresultat för vilka histologi saknades uteslöts från analyserna. Inledningsvis var totalt 1124 patienter inskrivna i denna studie, varav 895 var passande att inkluderas och hade giltiga resultat från Xpert Bladder Cancer Detection.

Demografin för de 895 ämnena sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av demografi – studie av detektion av blåscancer

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

Kategori		N(%)	
Kön	Män	511 (57,1 %)	
	Kvinnor	384 (42,9 %)	
Etnicitet	Kaukasiska	756 (84,5 %)	
	Latinamerikan	37 (4,1 %)	
	Svart eller afroamerikansk	81 (9,0 %)	
	Asiatisk	9 (1,0 %)	
	Övrigt	6 (0,7 %)	
	Okänt	6 (0,7 %)	
Historik angående rökning	Nuvarande rökare	145 (16,2 %)	
	Föredetta rökare	316 (35,3 %)	
	Aldrig rökt	434 (48,5 %)	
Historik av hematuri	Grov hematumi	487 (54,4 %)	
	Asymptomatisk mikrohematuri	408 (45,6 %)	
Ålder (år)			Medelvärde ± standardavvikelse (SD) (intervall)
	Sammanlagt	895	62,3 ± 13,6 (19-95)
	Män	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20-95)
	Kvinnor	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19-88)

Sammantaget visade Xpert Bladder Cancer Detection en sensitivitet på 75,8 % och specificitet på 84,6 % i förhållande till cystoskopi/histologi (Tabell 3). Sensitiviteten bland höggradiga tumörer var 88,4 % [(38/43) 95 % konfidensintervall (KI): 75,5-94,9]. Sensitiviteten bland låggradiga tumörer var 52,2 % [(12/23) 95 % konfidensintervall (KI): 33,0-70,8].

Tabell 3. Xpert Bladder Cancer Detection kontra cystoskopi/histologi

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

Xpert Bladder Cancer Detection-tester för 95,4 % (868/910) av studieproverna lyckades vid det första försöket med en övergripande icke-specifik frekvens på 4,6%. De obestämda fallen inkluderade 19 **OGILTIGT (INVALID)**, 19 **FEL (ERROR)** resultat, och fyra resultat som visade **INGET RESULTAT (NO RESULT)**. 37 av de 42 obestämda fallen testades om. Av dessa gav 27 giltiga resultat vid upprepad assay. Den totala frekvensen av lyckad assay var 98,4 % (895/910).

19.2 Specificitet

Förutom den kliniska specificiteten på 84,6 % som fastställdes i detektionsstudien för blåscancer, genomfördes en prospektiv studie med flera plaster för att fastställa specificiteten för Xpert Bladder Cancer Detection hos friska volontärer och urologpatienter utan tidigare historik eller kliniska bevis på blåscancer. Inledningsvis var totalt 537 patienter inskrivna i denna studie, varav 508 var passande att inkluderas och hade giltiga resultat från Xpert Bladder Cancer Detection. Patientpopulationen sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4. Demografi Sammanfattning - Xpert Bladder Cancer Detection specificitetstudie

Kategori		N(%)	
Kön	Män	341 (67,1 %)	
	Kvinnor	167 (32,9 %)	
Historik angående rökning	Nuvarande rökare	52 (10,2 %)	
	Föredetta rökare	196 (38,6 %)	
	Aldrig rökt	260 (51,2%)	
Historik av cancer	Historik av GU ^a -cancer (urogenital cancer)	73 (14,4 %)	
	Historik av icke-GU cancer	32 (6,3 %)	
	Ingen historik av cancer	403 (79,3 %)	
Ålder (år)			Medelvärde ± standardavvikelse (SD) (intervall)
	Sammanlagt	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Män	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Kvinnor	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU=Genitourinary

Den övergripande specificiteten av Xpert Bladder Cancer Detection hos friska volontärer och patienter som presenterade för en urologiutvärdering utan tidigare historik eller kliniska bevis på blåscancer var 89,8 % (456/508). Prover från 91,9 % (68/74) av de friska volontärerna var negativa av Xpert Bladder Cancer Detection. En sammanfattning av den övergripande specificiteten och specificiteten enligt grupp visas i Tabell 5.

Tabell 5. Xpert Bladder Cancer Detection kontra klinisk status

Grupp	N	TP	FP	TN	FN	Specificitet % (95 % KI)
-------	---	----	----	----	----	--------------------------

Grupp	N	TP	FP	TN	FN	Specificitet % (95 % KI)
Friska volontärer	74	Inte tillämplig (NA)	6	68	Inte tillämplig (NA)	91,9 % (83,4-96,2)
Övrigt	434	Inte tillämplig (NA)	46	388	Inte tillämplig (NA)	89,4 % (86,2-92,0)
Kombinerad	508	Inte tillämplig (NA)	52	456	Inte tillämplig (NA)	89,8 % (86,8–92,1 %)

TP = Sant positiv, FP = Falskt positiv, TN = Sant negativ, FN = Falskt negativ. Övriga = patienter som remitterats till en urologikonsultation utan tidigare historik av blåscancer eller kliniska bevis på blåscancer.

20 Analytisk prestanda

20.1 Minsta assay-inmatning

Cell- och ABL1 -mRNA-koncentrationerna, som är starkt korrelerade, varierar mycket mellan urinprover. ABL1 RT-PCR ger robusta resultat på cykel 36,0. ABL1 fungerar som en adekvat provkontroll (SAC, Sample Adequacy Control) och den högsta tillåtna Ct för ett giltigt testresultat är 36,0, vilket definierar minsta assay-inmatning. Genom att använda denna cutoff för adekvat prov med 895 urinprover var den icke-bestämda frekvensen 4,6 %, sensitiviteten 75,8 % och specificiteten 84,6 % (se Avsnitt 19).

Assayens prestanda testades nära denna cutoff för adekvat prov och minsta cellkoncentration som krävdes för att uppfylla kravet för adekvat prov uppskattades med två cellinjer (SW780, ATCC® CRL-2169 och BE (2) -c, ATCC® CRL-2268). Först bereddades blanka prover (n=30) genom tillsats av individuella urinprover till lika stora volymer av Xpert reagens för urintransport och filtrering för att avlägsna endogena celler. Två replikat testades med två reagensloter för varje urinprov. Alla testresultat var **OGILTIGA (INVALID)** eftersom ABL1 inte detekterades eller Ct var större än 36,0. De återstående volymerna av de blanka proven samlades sedan och användes som utspädningsmedel för cellinjutspådningsarna.

Den minsta cellkoncentration som krävs för att uppnå 19 av 20 replikat med ABL1 Ct lika med eller mindre än 36,0 uppskattades med hjälp av logistisk regression och genom att testa replikat på 20 vid minst fem koncentrationer under tre testdagar. Studien utfördes med två olika loter av Xpert Bladder Cancer Detection och resultaten sammanfattas i Tabell 6.

Tabell 6. Minsta assay-inmatning i Xpert Bladder Cancer Detection

Cellinje	Uppskattade minsta assay-inmatningar (i celler/mL obearbetade prov) (Logit) (lägre och övre 95 % konfidensintervall)	
	Lot 1	Lot 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

Primrar och prover i Xpert Bladder Cancer Detection har designats för att amplifiera mRNA och för att undvika amplifiering av humant genomiskt DNA. För att avgöra om Xpert Bladder Cancer Detection amplifierar och detekterar humant genomiskt DNA infördes humant genomiskt DNA (Promega G304A) direkt i RT-PCR-assayen vid 40 ng/mL, 400 ng/mL och 4 µg/mL. Åtta replikat per koncentration av humant genomiskt DNA och åtta kontroller utan tillsatt DNA testades. Ct-resultaten för alla mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH och IGF2) var noll (mål detekterades inte) i alla replikaten. Dessa resultat visar att ingen korsreaktivitet med humant genomiskt DNA detekterades med Xpert Bladder Cancer Detection. Humant genomiskt DNA störde inte heller CIC-reaktionen vid de testade koncentrationerna.

20.3 Interfererande substanser

I en icke-klinisk studie utvärderades 26 potentiellt interfererande substanser, inklusive tre mikroorganismer som kan finnas i urinprover med Xpert Bladder Cancer Detection.

För att fastställa om förekomsten av potentiellt interfererande substanser orsakade interferens i assayen testades åtta negativa replikatprov och åtta positiva replikatprov per substans. Lösningar av potentiellt interfererande substanser bereddes och testades vid koncentrationer vid eller över de som anges i Tabell 7, vilket listar max tolererade koncentrationen för varje ämne. Alla enskilda prover konserverades genom att tillföra dem till en lika stor mängd Xpert reagens för urintransport och kombinerades sedan för att skapa både negativa och positiva pooler. Ämnena och organismerna späddes sedan ut i de negativa och positiva poolerna för testning.

Effekten av varje potentiellt interfererande substans på positiva och negativa replikat utvärderades genom att jämföra den genererade totala LDA vid förekomst av substansen mot den totala LDA från kontroller utan substansen.

Av de 26 potentiellt interfererande substanserna var de mikroorganismer som orsakade **OGILTIGT (INVALID)** testresultat *Pseudomonas aeruginosa* vid en koncentration på 6e8 cfu/mL och *Candida albicans* vid en koncentration på 6e7 cfu/mL urin. Tre substanser som orsakade **FEL (ERROR)** testresultat: Nitrofurantoin (vid 75 mg/dL), Fenazopyridin-HCl (vid 33,75 mg/dL) och hemoglobin (vid 0,77 g/dL), även om hemoglobin inte visade fel vid högre koncentrationer (upp till 2 g/dL). Sex substanser orsakade statistiskt signifikanta hämmande effekter på resultat från den totala LDA som var mer än två standardavvikelser från medelvärdet för kontrollen: Albumin (vid 2,4 g/dL), hemoglobin (vid 0,61 g/dL), *Escherichia coli* (vid 6e6 cfu/mL), bilirubin (vid 15 mg/dL), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (vid 5,5e6 cfu/mL), och helblod (at 1,5 %). För dessa substanser gjordes titreringar och de max tolererade koncentrationerna bestämdes och anges i Tabell 7.

Tabell 7. Substanser testade och max tolererade koncentrationer

Analyt	Testkoncentration ^a	
	(SI-enheter)	(Konv. enheter)
Möjliga urinbeståndsdelar		
Albumin	30 g/L	1,92 g/dL
Ascorbinsyra (C-vitamin)	342 µmol/L	6 mg/dL
Bilirubin (okonjugerad)	192,4 µmol/L	11,25 mg/dL
Koffein	308 µmol/L	598 µg/L
Etanol	21,7 mmol/L	100 mg/dL
Glukos	6,7 mmol/L	120 mg/dL
Hemoglobin	12 g/L	0,153 g/dL
Leukocyter	Ej tillämplig	1e5/mL
Urinsyra	0,5 mmol/L	9 mg/dl
Natriumklorid	128,3 mmol/L	750 mg/dL
Nikotin	6,2 µmol/L	100,6 µg/dL
Helblod	Ej tillämplig	1 % volym/volym (v/v)
Möjliga mikrobiella föroreningar		
<i>Candida albicans</i>	Ej tillämplig	6e6 cfu/mL
<i>Escherichia coli</i>	Ej tillämplig	6e5 cfu/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ej tillämplig	6e7 cfu/mL
Terapeutiska medel		
Acetaminofen (paracetamol)	199 µmol/L	30 µg/mL
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	Ej tillämplig	1e6 cfu/mL
Doxycyklin	67,5 µmol/L	3 mg/dL

Analyt	Testkoncentration ^a	
	(SI-enheter)	(Konv. enheter)
Mitomycin C	448,7 µmol/L	15 mg/dL
Acetylsalicylsyra	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

^a Koncentrationer för obearbetad (ren) urin

20.4 Överföringskontaminering

En studie genomfördes för att visa att fristående GeneXpert-kassetter för engångsbruk minskar överföringskontaminering vid körning av negativa prov efter körning av mycket högt positiva prov i samma GeneXpert-modul. Studien bestod av ett negativt prov som bearbetats i samma GeneXpert-modul omedelbart efter körning av ett högt positivt prov för blåscancer. Det höga positiva provet bestod av cellinjerna SW780 (ATCC® CRL-2169) vid 1,5e5 celler/mL och BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) vid 2,5e4 celler/mL, i en bakgrund av 50 % Xpert reagens för urintransport och 50 % syntetisk urin. Testschemat upprepades 43 gånger på en och samma GeneXpert-modul i totalt 21 högt positiva och 22 negativa prover. Alla de 21 höga positiva proven rapporterades korrekt som **POSITIV (POSITIVE)**. Tjugoen av de negativa provena rapporterades korrekt som **NEGATIV (NEGATIVE)**, och ett negativt prov rapporterades som **OGILTIGT (INVALID)** eftersom Ct-värdet för CIC låg utanför det giltiga intervallet.

20.5 Assayens reproducerbarhet

Reproducerbarheten för Xpert Bladder Cancer Detection utvärderades med hjälp av en panel bestående av fem prover framställda i en bakgrundsmatrix av 50 % Xpert reagens för urintransport och 50 % urin, som spände över det LDA-rapporterbara intervallet. Två operatörer vid vardera av de tre studieplatserna testade en panel med fem prov under nio testdagar (fem prov x nio dagar x två operatörer x två replikat x tre platser). Tre loter med Xpert Bladder Cancer Detection-kassetter användes vid var och en av de tre testplatserna. Xpert Bladder Cancer Detection utfördes enligt metoden i Xpert Bladder Cancer Detection.

Reproducerbarheten för Xpert Bladder Cancer Detection utvärderades i termer av Total LDA för varje prov, i förhållande till förväntade värden. Medelvärdet, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan platser, mellan loter, mellan dagar och mellan operatörer och inom assayer för varje panelmedlem visas i Tabell 8.

Tabell 8. Sammanfattning av reproducerbarhetsdata

Förväntad total LDA	Faktisk (95 % KI)	N	Plats/inst		Lot		Dag		Operatör/körning		Inom körning		Total	
			Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (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

Förväntad total LDA	Faktisk (95 % KI)	N	Plats/inst		Lot		Dag		Operatör/körning		Inom körning		Total	
			Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	(%) ^a	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV)
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. (%) är varianskomponentens bidrag till den totala variationskoefficienten (CV).

21 Referenser

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 Platser för Cepheid-huvudkontor

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Teknisk assistans

Innan du kontaktar Cepheid teknisk support, samla in följande information:

- Produktnamn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om några)
- Mjukvaruversion och, om tillämpligt, datorns service tag-nummer

Kontaktinformation

USA

Telefon: + 1 888 838 3222

E-post: techsupport@cepheid.com



Frankrike













Telefon: + 33 563 825 319

E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	CE-märkning – europeisk överensstämmelse
	Får ej återanvändas
	Försiktighet
	Utgångsdatum

Symbol	Betydelse
	Batchkod
	Se bruksanvisningen
	Varning
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för n tester
	Kontroll
	Temperaturbegränsning
	Auktoriserad representant inom den Europeiska gemenskapen
	Biologiska risker
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



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

Avsnitt	Beskrivning av ändringen
Tabell med symboler	CH REP- och importörsymboler lades till samt definitioner i symboltabellen. CH REP och importörsymboler lades till med adress i Schweiz.
Revisionshistorik	Uppdaterade tabell om revisionshistorik.