

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-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 beskrivning av ändringar.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.

1 Egendomsskyddat namn

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Allmänt namn

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Avsedd användning

Xpert Bladder Cancer Monitor, 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 Monitor 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 canceren 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 mest människor över 60 år i USA och Europa.² Förekomsten är nästan fyra gånger högre hos män än hos kvinnor och är högst bland kaukasiska människor.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 alla maligniteter, 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 omsorgsfull 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 förbättrade lösningar för testtid för övervakning hos patienter med en historik av blåscancer. använder Cepheid GeneXpert-instrumentsystem för att mäta uttrycket av fem mRNA-mål i ett urinprov i en fristående kasset. 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 (GX)-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 Monitor 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 kasset.


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 Monitor 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 Monitor 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 Monitor-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 Monitor innehåller följande:

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

Anm Säkerhetsdatabladet (SDS) finns tillgängliga på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fliken **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 Monitor-kassetter och reagenser vid 2–28 °C.
- Öppna inte kassetlocket 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

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (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-system (katalognummer varierar beroende på 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 mjukvara 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 listats i avsnittet Avsedd användning. Prestandan för detta test med andra provtyper eller prov har inte utvärderats.
- Urinprover måste behandlas med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalog nr. GXUTR-CE-30).
- Öppna inte en Xpert Bladder Cancer Monitor-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 Monitor-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 använda 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 labororiesed, vilket inkluderar byte av handskar mellan hanteringar av patientprov.
- Kontakta din institutions miljöavdelning gällande korrekt avyttrande 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 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

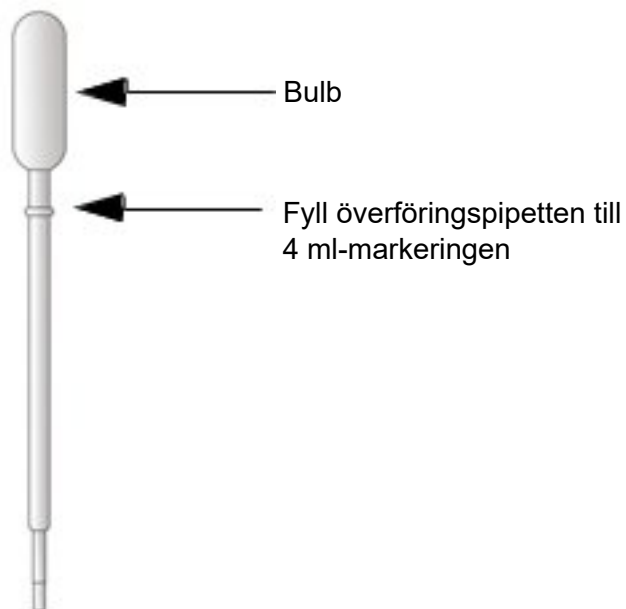
- Använd endast med urinprov behandlade med Xpert Urine Transport Reagent Kit (katalog nr. GXUTR-CE-30). Följ tillverkarens instruktioner för insamling och hantering av urinprov.
- Urinprov bör överföras till rören från Xpert reagens för urintransport inom en timme efter primär insamling. Innan du överför 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 Monitor.

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 Monitor Överföringspipett

6. Töm pipettens innehåll i kassetten provkammare.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Monitor 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®-arbetsbordet.
- eller
- Om du använder GeneXpert Infinity-instrumentet, starta instrumentet. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på Xpertise-mjukvarans genvägsikon på Windows®-skrivbordet.

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 Monitor-kassetten. Fönstret Skapa test (Create Test) visas. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformation: 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, testen 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.

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.

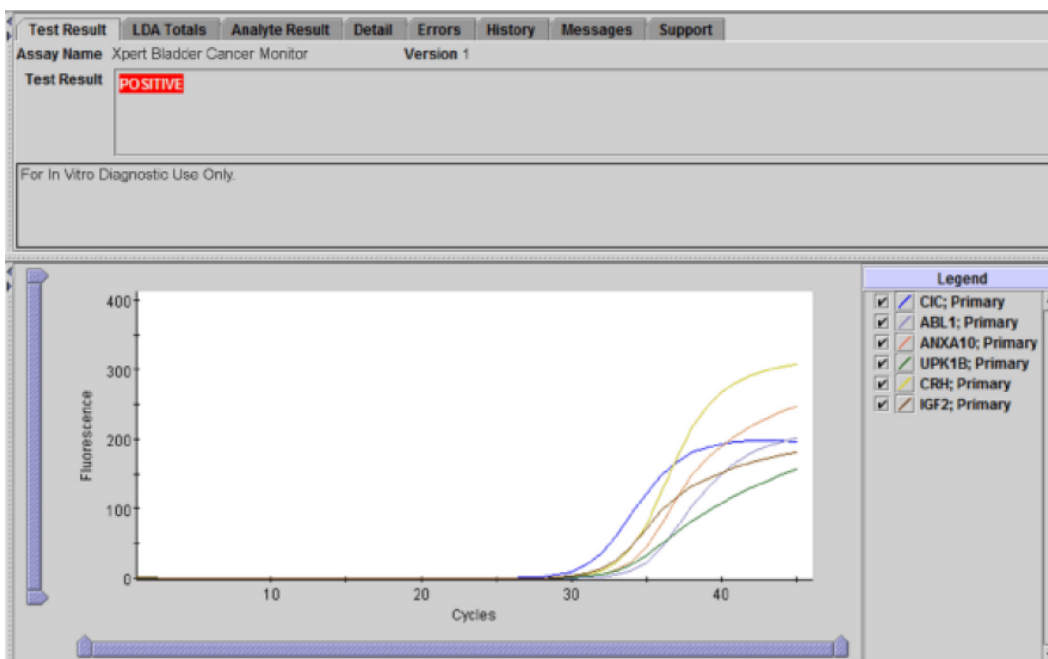
15 Tolkning av resultat

Resultaten tolkas av GeneXpert-instrumentsystemet från uppmätta fluorescenssignaler och inbyggda beräkningsalgoritmer och kommer att visas på fliken Testresultat (Test Results), 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 Monitor representativa resultat och tolkning

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

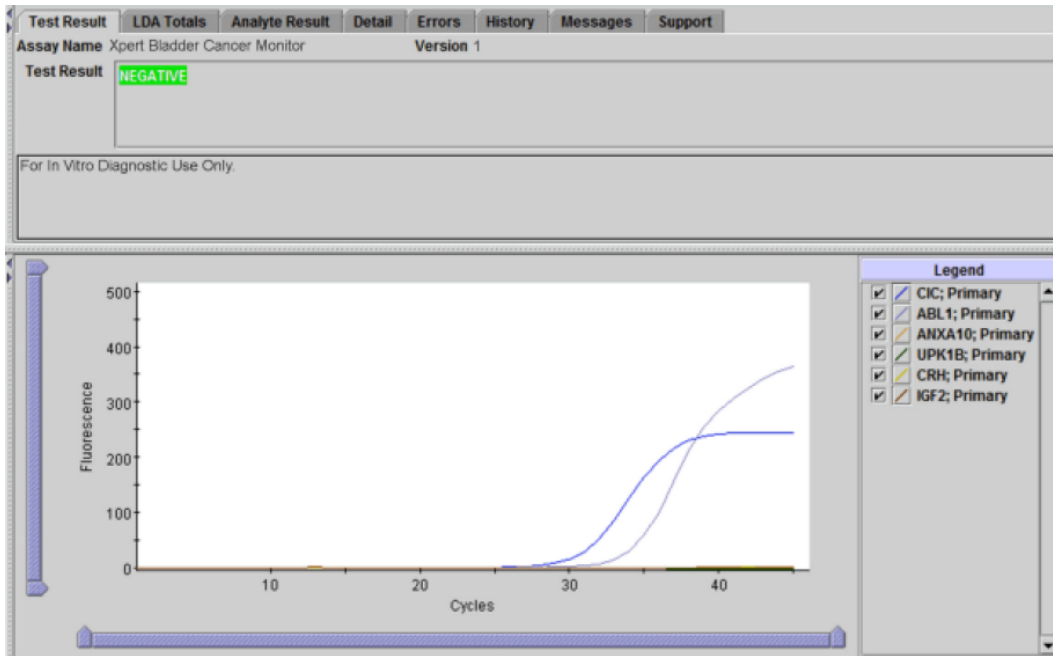
Resultat	Tolkning
<p>POSITIV (POSITIVE) Se Figur 3 och Figur 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Den totala LDA (resultatet av en algoritm som använder Ct-värdena för ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH och IGF2) är lika med eller över cutoff. • Den totala LDA måste ligga inom det giltiga intervallet -20 till 20. • ABL1: ABL1 Ct är inom det giltiga intervallet. • CIC: Inte tillämplig. CIC-resultaten ignoreras eftersom testmålen i positiva prover kan störa denna kontroll. • PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända
<p>NEGATIV (NEGATIVE) Se Figur 5 och Figur 6</p>	<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
<p>OGILTIGT (INVALID) Se Figur 7 och Figur 8</p>	<p>Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas.</p> <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.
<p>FEL (ERROR)</p>	<p>Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas.</p> <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 fyllits korrekt, ett reagensprobeintegritetsproblem detekterades, tryckgränserna överskreds eller att ett ventilpositioneringsfel detekterades.
<p>INGET RESULTAT (NO RESULT)</p>	<p>Förekomst eller frånvaro av mål-mRNAs kan inte fastställas.</p> <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	0.5000	20.0000	0.7375

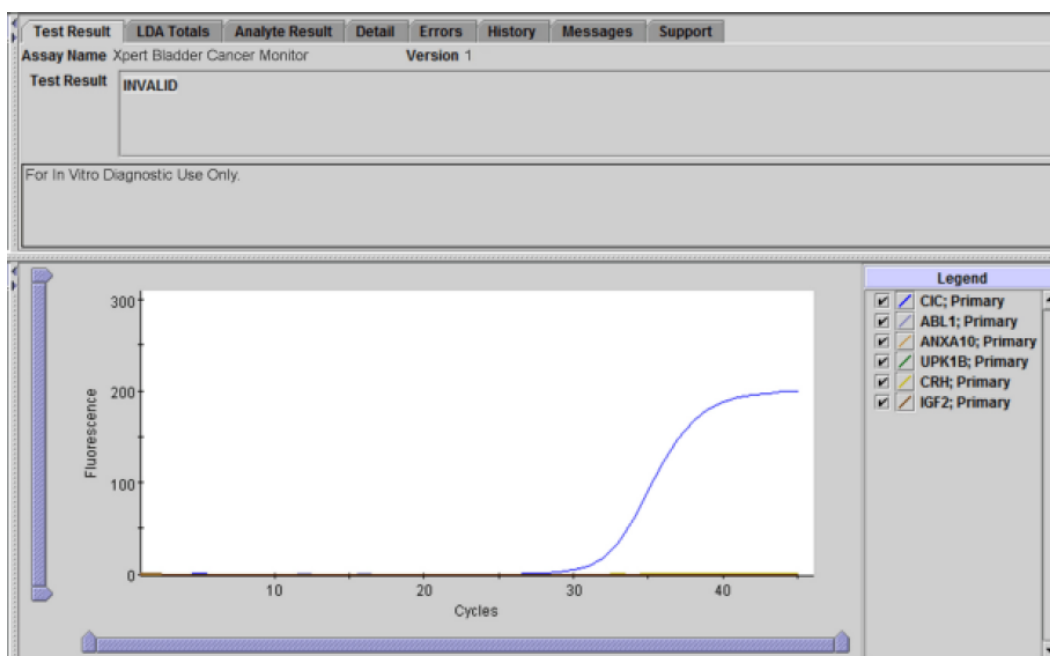
Figur 4. Total LDA—POSITIVT RESULTAT



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—NEGATIVT



Figur 7. OGILTIGT (INVALID)

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	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, och Avsnitt 12.2.

17 Begränsningar

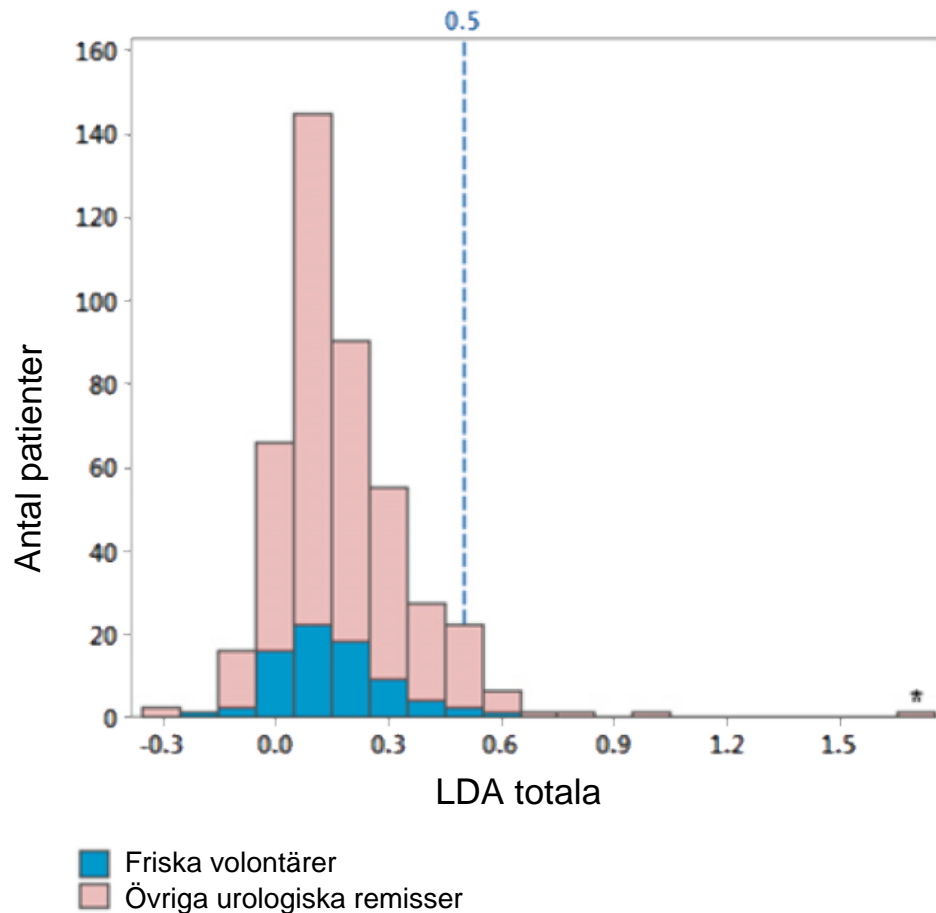
- Prestandan för Xpert Bladder Cancer Monitor validerades med hjälp av metoderna i denna bruksanvisning och använde endast urinprov som samlats in från personer från 30 till 96 år. Modifiering av dessa metoder kan ändra testens prestanda.
- Xpert Bladder Cancer Monitor detekterar ABL1, CRH, IGF2, UPK1B och ANXA10 mRNA i urinprov. Sjukdomar och mediciner som orsakar ökade nivåer av dessa mRNA i urinen kan resultera i ett positivt testresultat.
- Resultat från Xpert Bladder Cancer Monitor ska tolkas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska uppgifter som är tillgängliga för klinikern.

- 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 assayen 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 2,4 g/dL för albumin, 11,25 mg/dL för bilirubin, 0,96 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*, 5,5e6 cfu/ml för BCG, 60 mg/dL för nitrofurantoin och 25,32 mg/dL för fenazopyridin-HCl.
- Mutationer eller polymorfismer i primär- eller probebindningsregioner kan resultera i felaktiga men trovärdiga resultat.

18 Förväntade värden

18.1 Värden bland friska volontärer och patienter med urologisk remiss

Xpert Bladder Cancer Monitor 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 #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. Assayens cutoff indikeras med den blå prickade linjen.

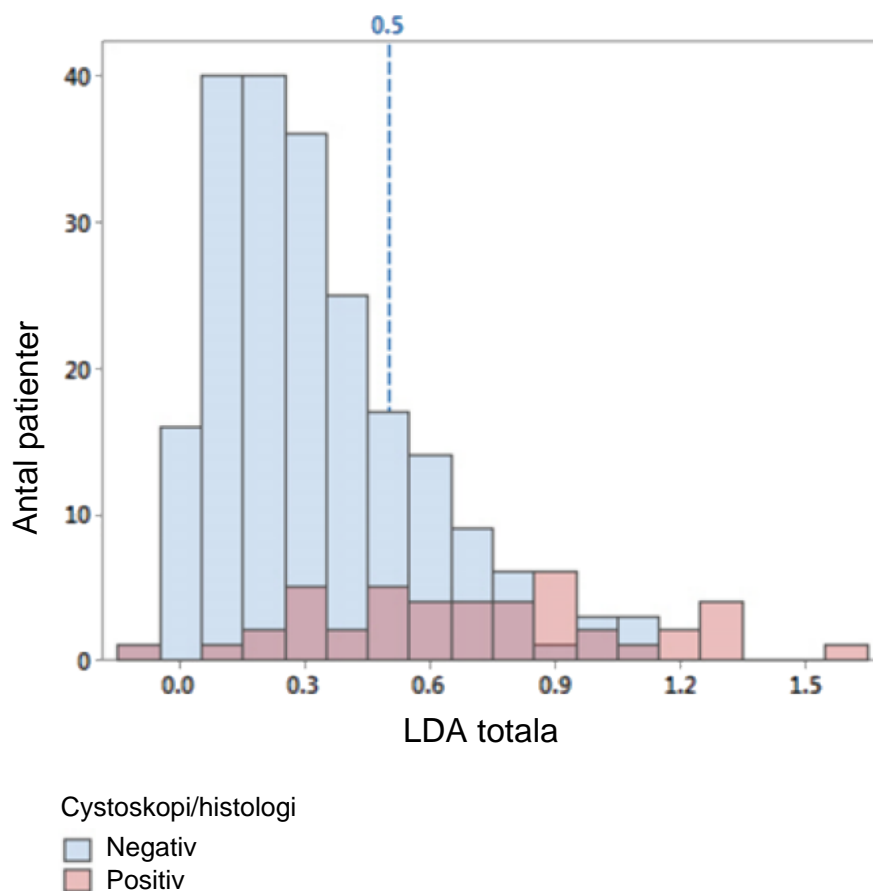


Figur 9. Histogram för Bladder Cancer Monitor totala LDA bland friska volontärer och andra urologiska remisser

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

18.2 Värden bland patienter med historik av blåscancer

Fördelningen av totala LDA-resultat bland prover som samlats in i en prospektiv studie från patienter med en initial diagnos eller återkommande av blåscancer inom nio månader efter inskrivningen visas i #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (Se även #unique_32). Fördelningen visas för patienter som fick (POS) och inte fick (NEG) återfall vid tidpunkten för inskrivning baserat på cystoskopi och histologiresultat. Assayens cutoff indikeras med den blå prickade linjen.



Figur 10. Histogram av Xpert Bladder Cancer Monitor totala LDA för patienter med historik av blåscancer

19 Prestanda och egenskaper

19.1 Klinisk prestanda kontra standardvård

Prestanda och egenskaper för Xpert Bladder Cancer Monitor utvärderades på platser i USA, Kanada och EU. Patienter inkluderade personer med en initial diagnos eller återkommande av blåscancer inom nio månader före inskrivningen. För passande patienter samlades urinprover in för testning med Xpert Bladder Cancer Monitor. Resultaten från Xpert Bladder Cancer Monitor jämfördes med cystoskopi, med histologibekräftelse av positiva och misstänkta cystoskopier. Patienter med positiva eller misstänkta cystoskopier men negativa upptäcker med histologi ansågs vara negativa för återfall. Patienter med positiva och/eller misstänkta cystoskopieresultat för vilka histologi saknades uteslöts från analyserna. Inledningsvis var totalt 363 patienter inskrivna i denna studie, varav 255 var passande att inkluderas och hade giltiga resultat från Xpert Bladder Cancer Monitor.

Demografin för de 255 patienterna sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av demografi – studie av återkommande blåscancer

Kategori		N(%)	
Kön	Män	204 (80,0 %)	
	Kvinnor	51 (20,0 %)	
Etnicitet	Kaukasisk	244 (95,7 %)	
	Latinamerikansk	2 (0,8 %)	
	Svart eller afroamerikansk	7 (2,7 %)	
	Asiatisk	1 (0,4 %)	
	Övrigt	1 (0,4 %)	
Historik angående rökning	Nuvarande rökare	46 (18,0 %)	
	Föredetta rökare	149 (58,4 %)	
	Aldrig rökt	60 (23,5 %)	
Historik angående IV-behandling	Kemoterapi	71 (27,8 %)	
	Immunterapi	87 (34,1 %)	
	Ingen historik av behandling	97 (38,0 %)	
Ålder (år)			Medelvärde ± standardavvikelse (SD) (intervall)
	Sammanlagt	255	71,1 ± 10,8 (30-96)
	Män	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30-93)
	Kvinnor	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38-96)

Sammantaget visade Xpert Bladder Cancer Monitor en sensitivitet på 75,0 % och specificitet på 80,6 % i förhållande till cystoskopi/histologi (Tabell 3). Sensitiviteten bland höggradiga tumörer var 84,0 % [(21/25) 95 % konfidensintervall (KI): 65,3-93,6]. Sensitiviteten bland låggradiga tumörer var 63,2 % [(12/19) 95 % konfidensintervall (KI): 41,0-80,9].

Tabell 3. Xpert Bladder Cancer Monitor kontra cystoskopi/histologi

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

Xpert Bladder Cancer Monitor-tester för 96,1 % (249/259) av studieproverna lyckades vid det första försöket med en övergripande icke-specifik frekvens på 3,9%. De obestämda fallen inkluderade 6 **OGILTIGT (INVALID)**, 3 **FEL (ERROR)** resultat, och ett resultat som visade **INGET RESULTAT (NO RESULT)**. Sju av de tio obestämda fallen testades om. Av dessa gav sex giltiga resultat vid upprepad assay. Den totala frekvensen av lyckad analys var 98,5 % (255/259).

19.2 Specificitet

Förutom den kliniska specificiteten på 80,6 % som fastställdes i övervakningsstudien för blåscancer, genomfördes en prospektiv studie med flera plaster för att fastställa specificiteten för Xpert Bladder Cancer Monitor hos friska volontärer och urologipatienter 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 Monitor. Patientpopulationen sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4. Demografi Sammanfattning - Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Monitor hos friska volontärer och patienter som presenterade för en urologiutvärdering utan tidigare historik eller kliniska bevis på blåscancer var 95,3 % (484/508). Prover från 98,6 % (73/74) av de friska volontärerna var negativa av Xpert Bladder Cancer Monitor. En sammanfattning av den övergripande specificiteten och specificiteten enligt grupp visas i Tabell 5.

Tabell 5. Xpert Bladder Cancer Monitor kontra klinisk status

Grupp	N	TP	FP	TN	FN	Specificitet(%) (95 % KI)
Friska volontärer	74	Inte tillämplig (NA)	1	73	Inte tillämplig (NA)	98,6 % (92,7-99,8)
Övrigt	434	Inte tillämplig (NA)	23	411	Inte tillämplig (NA)	94,7 % (92,2-96,4)
Kombinerad	508	Inte tillämplig (NA)	24	484	Inte tillämplig (NA)	95,3 % (93,1-96,8)

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 255 urinprover var den icke-bestämda frekvensen 3,9 %, sensitiviteten 75,0 % och specificiteten 80,6 % (se Prestanda kontra standardvård).

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 beredd 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 cellinjektspädningsarna.

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 av 20 vid minst fem koncentrationer under tre testdagar. Studien utfördes med två olika loter av Xpert Bladder Cancer Monitor och resultaten sammanfattas i Tabell 6.

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

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 Monitor har designats för att amplifiera mRNA och för att undvika amplifiering av humant genomiskt DNA. För att avgöra om Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Monitor. 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 Monitor.

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, viket 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 orsakade två mikroorganismer, *Pseudomonas aeruginosa* vid en koncentration på 6e8 cfu/mL och *Candida albicans* vid en koncentration på 6e7 cfu/mL, ett **OGILTIGT (INVALID)** testresultat. Två substanser, Nitrofurantoin (vid 75 mg/dL) och Fenazopyridin-HCl (vid 33,75 mg/dL), orsakade **FEL (ERROR)** testresultat. Sex substanser orsakade statistiskt signifikanta hämmande effekter på den totala LDA som var mer än två standardavvikelser från medelvärde för kontrollen: Albumin (vid 3 g/dL), hemoglobin (vid 1,2 g/dL), *Escherichia coli* (vid 6e6 cfu/mL), bilirubin (vid 15 mg/dL), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (vid 2,2e7 cfu/mL), och helblod (at 1,5 %). För dessa substanser gjordes titreringar och max tolererade koncentrationerna bestämdes och anges i Tabell 7.

Tabell 7. Substanser testade och max tolererade koncentrationer

Analyt	Testkoncentration*	
	(SI-enheter)	(Konv. enheter)
Möjliga urinbeståndsdelar		
Albumin	30 g/L	2,4 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	0,96 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	5,5e6 cfu/mL
Doxycyklin	67,5 µmol/L	3 mg/dL

Analyt	Testkoncentration*	
	(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
*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 proverna 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 Assay Reproducibility

Reproducibility of Xpert Bladder Cancer Monitor was evaluated using a panel of five samples prepared in a background matrix of 50% Xpert Urine Transport Reagent and 50% urine, and spanning the LDA reportable range. Two operators at each of the three study sites tested one panel of five samples over nine testing days (five samples x nine days x two operators x two replicates x three sites). Three lots of Xpert Bladder Cancer Monitor cartridges were used at each of the three testing sites. The Xpert Bladder Cancer Monitor was performed according to the Xpert Bladder Cancer Monitor procedure.

The reproducibility of the Xpert Bladder Cancer Monitor was evaluated in terms of the LDA Totals for each sample, relative to expected values. The mean, standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV) between-sites, between-lots, between-days, between-operators, and within-assays for each panel member are presented in Tabell 8.

Tabell 8. Summary of Reproducibility Data

Expected LDA Total	Actual (95% CI)	N	Site/Inst		Lot		Day		Operator/run		Within-run		Total	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	CV

Expected LDA Total	Actual (95% CI)	N	Site/Inst		Lot		Day		Operator/run		Within-run		Total	
			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 (%) is contribution of variance component to total 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

Symbol	Betydelse
	Försiktighet
	Utgångsdatum
	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

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

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.