

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Gebruiksaanwijzing

IVD CE

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

Cepheid[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponeerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. BOVENDIEN WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2017-2023 Cepheid.

Zie Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van de wijzigingen.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

Medisch hulpmiddel voor *in-vitro*diagnostiek

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Beoogd gebruik

De Xpert Breast Cancer STRAT4-test is een op polymerasekettingreactie gebaseerd semi-kwantitatief assay met kwalitatieve afkapwaarden voor oestrogeenreceptor (*ESR1*), progesteronreceptor (*PGR*), humane epidermale-groefactorreceptor 2 (*ERBB2/HER2*), en mRNA van proliferatiemarker Ki-67 (*MKi67*) geïsoleerd uit met formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) invasief borstkankerweefsel. Het RNA wordt geëxtraheerd uit een tumorrijk gedeelte van een microscopische weefselcoupe, geïdentificeerd door een patholoog. De test moet worden gebruikt in combinatie met andere klinische gegevens en laboratoriumgegevens voor het classificeren van borstkankerweefsel ten aanzien van de hormoonreceptorstatus, de HER2-receptorstatus en de status van de proliferatiemarker. De test is bedoeld voor gebruik met het GeneXpert[®]-systeem, met onder andere RNA-isolatie uit FFPE-weefsel en amplificatie en detectie van doelsequenties binnen de cartridge.

De Xpert Breast Cancer STRAT4 test is niet bedoeld als:

- een voorspeller van de ernst van ziekte;
- een op zichzelf staand apparaat voor diagnostische onderzoek naar borstkanker;
- een voorspeller voor terugkeer van ziekte.

Indicaties voor gebruik: De test is bedoeld voor gebruik bij het bepalen van mRNA-niveaus van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* en *MKi67* in invasief borstkankerweefsel verkregen van patiënten en bereid als FFPE-monsters en als hulpmiddel bij de klinische beoordeling in samenhang met andere laboratoriumgegevens.

4 Samenvatting en uitleg

Borstkanker is wereldwijd een van de meest voorkomende kankers bij vrouwen, met ongeveer 1,7 miljoen nieuwe gevallen van borstkanker per jaar.¹ In Europa worden elk jaar ongeveer 494.000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en zullen 143.000 patiënten overlijden aan hun ziekte. In de VS werden in 2015 ongeveer 200.000 nieuwe gevallen van invasieve borstkanker gediagnosticeerd.² Borstkanker is de meest voorkomende oorzaak van sterfte aan kanker onder vrouwen in ontwikkelingslanden en de op een na meest voorkomende oorzaak van sterfte aan kanker onder vrouwen in ontwikkelde landen (na longkanker).²

Bij vrouwen is borstkanker de meest gediagnosticeerde kanker en de belangrijkste oorzaak van overlijden aan kanker.¹ Overlijden als gevolg van borstkanker is met 34 procent afgenomen sinds 1990, voornamelijk door verbeterde behandeling en vroege opsporing.³ Metingen van ER- en PR-eiwitexpressie hebben voorspellende waarde voor de uitkomst van borstkanker en voorspellen de respons op tamoxifen en andere hormoonbehandelingen.^{4,5,6,7} Overexpressie van HER2 indiceert een nadelige prognose voor vrouwen met borstkanker, maar nog belangrijker is dat overexpressie van HER2 (*ERBB2*)-eiwit of HER2-genamplificatie de respons voorspelt op trastuzumab of andere op HER2 gerichte behandelingen.⁸ Proliferatiemarker Ki-67 (*MKi67*) is uitgebreid onderzocht in retrospectieve onderzoeken met borstkankerpatiënten⁹ en

wordt beschouwd als een belangrijke indicator van de noodzaak voor chemotherapie.¹⁰ Uit meta-analyses blijkt dat het gerelateerd is aan slechtere overlevingsuitkomsten bij vroege borstkanker.¹¹ Gezien het belang van deze markers voor het kiezen van een effectief behandelingschema voor een patiënt met borstkanker, wordt in de behandelrichtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) aanbevolen om alle primaire borstcarcinomen te testen op ER, PR, HER2 (ERBB2) en Ki67 op het moment van de diagnose.¹²

Immunohistochemie (IHC) wordt meestal gebruikt voor het meten van eiwitexpressie van ER, PR, HER2 en Ki67. Voor HER2-expressie is IHC meestal de eerste test die wordt uitgevoerd en de resultaten worden gegeven op een schaal van 0 tot 3+. Als het resultaat twijfelachtig is voor HER2-expressie (2+), wordt het monster opnieuw getest in een HER2 in-situhybridisatie (ISH)-assay, zoals fluorescentie in-situhybridisatie (FISH) of chromogene in-situhybridisatie (CISH) waarbij gezocht wordt naar HER2-genamplificatie.¹³ Bij vergelijking tussen verschillende laboratoria blijkt een hoge mate van variabiliteit in resultaten die worden weergegeven voor IHC en ISH, grotendeels wegens verschillen in de antilichamen die gebruikt worden voor IHC en subjectiviteit van de interpretatiemethoden.¹⁴

De Xpert Breast Cancer STRAT4-test is een in-vitro diagnostische test die wordt gebruikt om expressieniveaus van mRNA te bepalen van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* en *MKi67* dat is geïsoleerd uit FFPE-monsters van invasief borstkankerweefsel.

De assay wordt uitgevoerd in een op zichzelf staande cartridge na een korte extern uitgevoerde stap om monsterlysaat te bereiden, waarvoor minder dan 15 minuten handelingstijd nodig is met een totale doorlooptijd van minder dan 2 uur.

5 Principe van de procedure

De Xpert Breast Cancer STRAT4-test is een real-time polymerase-kettingreactie (PCR) assay voor de detectie van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67* mRNA geïsoleerd uit met formaline gefixeerd in paraffine ingebed (FFPE) invasief borstweefsel. De assay wordt uitgevoerd op de GeneXpert-instrumentsystemen van Cepheid. De GeneXpert-instrumentsystemen automatiseren en integreren monsterzuivering, nucleïnezuuramplificatie en detectie van de doelsequenties in eenvoudige of complexe monsters met behulp van realtime RT-PCR. De systemen bestaan uit een instrument, een barcodescanner, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van testen en het weergeven van de resultaten. Het systeem maakt gebruik van GeneXpert wegwerpartridges voor eenmalig gebruik die de RT-PCR-reagentia bevatten en waarin het RT-PCR-proces plaatsvindt. Voor een volledige beschrijving van het systeem, zie de Bedieningshandleiding van het GeneXpert-instrumentsysteem.

De Xpert Breast Cancer STRAT4-test bevat reagentia voor de gelijktijdige detectie van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, een cytoplasmatisch FMR1-interacterend eiwit 1 (CYFIP1)-referentiegen, een interne RT-PCR-controle (CIC) en een interne probecheckcontrole (PCC). Het referentiegen controleert deugdelijkheid van het monster en wordt gebruikt om de mRNA-expressieniveaus van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* en *MKi67* te normaliseren. De interne RT-PCR-controle (CIC) wordt gebruikt om te controleren of de RT-PCR-reactie goed verlopen is. De PCC verifieert rehydratie van de beads, vulling van de RT-PCR-buis, integriteit van de probe en kleuringsstabiliteit in de cartridge. In totaal maakt de assay gebruik van 6 verschillende fluorescentiekanalen voor detectie van target of controle/referentie binnen de eigen afkapparameters voor geldigheid van target/controle/referentie.

FFPE-monsters moeten eerst worden behandeld met de Xpert® FFPE-lysiskit door een weefselcoupe met een dikte van 4-5 µm (micron) te bereiden waarbij zo nodig eerst macrodissectie van het FFPE-weefsel plaatsvindt om het invasieve tumorgebied te verwijderen, waarna dit wordt afgeschaafd en in een buisje wordt geplaatst met de aanbevolen hoeveelheden FFPE-lysisreagens en proteïnase K. De oplossing wordt vervolgens geïncubeerd in een warmteblok bij 80 °C gedurende 30 minuten. Daarna wordt het monster gemengd met ethanol en de aanbevolen hoeveelheid van het bereide monsterlysaat wordt vervolgens rechtstreeks toegevoegd aan een testcartridge. De testcartridge wordt in een module van het GeneXpert-instrumentsysteem geplaatst waar nucleïnezuurzuivering, -amplificatie en real-time detectie allemaal volledig geautomatiseerd en geheel geïntegreerd plaatsvinden door het systeem. Alle reagentia voor de interne monstervoorbereiding en RT-PCR-analyse zijn voorgeladen in de cartridge. Nucleïnezuren in het lysaat worden vastgelegd op een filter, gewassen en geëludeerd met behulp van sonicatie. Het gezuiverde nucleïnezuurmengsel wordt gemengd met droge RT-PCR-reagentia en de oplossing wordt overgebracht naar de reageerbuis voor RT-PCR en detectie. De tijd tot resultaat is ongeveer 75 minuten in de GeneXpert.

De afkapwaarden voor detectie waar de Xpert Breast Cancer STRAT4-test gebruik van maakt in elk fluorescentiekanaal zijn ingesteld om voor elke target een maximaal positief, negatief en algeheel percentage overeenstemming te bereiken vergeleken met de IHC- of IHC/FISH-labresultaten als referentie. IHC voor ER, PR, Ki67 en HER2, en FISH voor HER2 werden verwerkt en beoordeeld volgens de instructies in de gebruiksaanwijzing. -resultaten werden geïnterpreteerd volgens de ASCO/CAP 2013 -richtlijnen.¹⁵ Tumoren werden geclassificeerd als positief voor ER of PR IHC wanneer $\geq 1\%$ van de invasieve tumorcellen een duidelijke kernkleuring vertoonden, onafhankelijk van de intensiteit van de kleuring. HER2-expressie werd beoordeeld met de HercepTest (IHC)-kit (Dako) en beoordeeld als 0, 1+, 2+, of 3+. Tumoren die werden beoordeeld als 2+ werden opnieuw beoordeeld met HER2 FISH met behulp van de PathVysion HER2 DNA-probekit (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Gevallen werden HER2-positief beschouwd wanneer ze 3+ scoorden met IHC en/of geamplificeerd met FISH (gedefinieerd als HER2:CEP17 (verhouding $\geq 2,0$) en/of gemiddeld aantal kopieën HER2 $\geq 6,0$ signalen/cellen

volgens de 2013 ASCO/CAP klinische praktijkrichtlijn update voor HER2-testen bij borstkanker.¹⁵ Bij Ki67 werden tumoren geïnterpreteerd als positief (hoog) wanneer $\geq 20\%$ van de invasieve tumorcellen een duidelijke kernkleuring liet zien, onafhankelijk van de intensiteit van de kleuring.

In het geval van referentiegeencontrole en interne RT-PCR-controle definiëren de detectieafkapwaarden het bereik van minimale en maximale cyclusedrempel (Ct) PCR-waarden die een geldig resultaat bepalen, een adequate minimale monsterinvoer en afwezigheid van PCR-remming. In het geval van ESR1-, PGR-, ERBB2- en MKi67-targets, worden de detectieafkapwaarden gedefinieerd door delta cyclusedrempelwaarden (dCt) (Ct referentiegeen min Ct doelgen) die POSITIEVE (POSITIVE) vs. NEGATIEVE (NEGATIVE) resultaten bepalen van een target in een kanaal.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert Breast Cancer STRAT4-kit bevat voldoende reagentia om 10 kwaliteitscontrolemonsters of FFPE-lysaten te verwerken die bereid zijn met de Xpert FFPE Lysis Kit (catalogusnr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). De Xpert Breast Cancer STRAT4-kit bevat de volgende onderdelen:

Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridges met geïntegreerde reageerbuisjes	10
<ul style="list-style-type: none"> • Bead 1, 2 en 3 (gevroedroogd) • Spoelreagens, • Elutioreagens, 	<ul style="list-style-type: none"> 1 per cartridge 1,0 ml per cartridge 2,0 ml per cartridge
Cd	1 per kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assaydefinitiebestand • Gebruiksaanwijzing • ONCore rapportagebestanden 	

Opmerking Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

Opmerking De bovine serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren slaagden voor ante- en postmortale tests. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

7 Opslag en hantering

- Bewaar de inhoud van de Xpert Breast Cancer STRAT4-kit bij 2–28 °C.
- Open het deksel van een cartridge pas als u klaar bent om een test uit te voeren.
- Gebruik de cartridge binnen 30 minuten na het openen van het deksel.
- Gebruik geen cartridges die lekkage vertonen.

8 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- Xpert FFPE-lysiskit (catalogusnr. GXFFPE-LYSIS-CE-10) voor het bereiden van FFPE-lysaat. Deze kit bestaat uit FFPE-lysisreagens, proteïnase K (PK), buisjes van 1,5 ml en flacons van 5 ml.
- Vortexmixer.
- Pipetten en aerosolfilter-pipetpunten geschikt voor het pipetteren van 600 µl, 1,2 µl en 520 µl.
- Computer met propriëtaire GeneXpert-softwareversie 4.7b of hoger of Xpertise-versie 6.4b of hoger, barcodescanner en bijbehorende gebruiksaanwijzing voor het GeneXpert-instrumentsysteem.
- Printer: Als een printer nodig is, kunt u contact opnemen met de Technische Ondersteuning van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.

9 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.
- Behandel alle biologische monsters alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Alle humane monsters moeten met de standaard voorzorgsmaatregelen worden behandeld. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar via de Wereldgezondheidsorganisatie of de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention.
- Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- Prestatiekenmerken van deze test zijn uitsluitend vastgesteld met het monstertype vermeld in Paragraaf 3. De prestaties van deze assay met andere monstertypen of monsters is alsnog niet geëvalueerd.
- FFPE-weefsel moet worden verwerkt met de Xpert FFPE-lysiskit (catalogusnr. GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Onvolledige verwijdering (schrappen) van het tumorgebied van de coupe voor bereiding van het FFPE-lysaat kan leiden tot onvoldoende materiaal voor de assay en daardoor een hoger dan verwacht aantal onbepaalde/ongeldige resultaten met de Xpert Breast Cancer STRAT4-test.
- Open het deksel van de Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridge uitsluitend voor het toevoegen van bereid FFPE-lysaat.
- Een cartridge die is gevallen nadat hij uit de verpakking is genomen, mag niet worden gebruikt.
- De cartridge niet schudden. Schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het cartridgedeksel kan ongeldige resultaten opleveren.
- Gebruik geen cartridge waarvan de reageerbuis is beschadigd.
- Iedere Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridge voor eenmalig gebruik wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Cartridges niet hergebruiken.
- Gebruik geen cartridges die er nat uitzien of waarvan de dekselverzegeling lijkt te zijn verbroken.
- Plaats het monsternummerlabel niet op het deksel van de cartridge of op het barcode-etiket van de cartridge.
- Goede laboratoriumpraktijken, waaronder het vervangen van handschoenen tussen het hanteren van verschillende patiëntmonsters door, worden aanbevolen om verontreiniging van monsters en reagentia te vermijden.
- Raadpleeg personeel van uw instelling inzake milieuafval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Controleer regionale en lokale voorschriften omdat die mogelijk verschillen van nationale voorschriften inzake afvoer. Het materiaal kan kenmerken van gevaarlijk afval vertonen dat op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Instellingen moeten de voorschriften inzake de verwijdering van gevaarlijk afval raadplegen.

10 Chemische gevaren^{16,17}

Onder het wereldwijd geharmoniseerd systeem voor de indeling en etikettering van chemische stoffen (Globally Harmonized System of classification and labelling of chemicals [GHS]) wordt dit materiaal niet als gevaarlijk beschouwd.

11 Monstername en transport en opslag van monsters

- Uitsluitend gebruiken met FFPE-monsters die zijn verwerkt met de Xpert FFPE Lysis Kit (catalogusnr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Volg de ASCO/CAP-richtlijnen¹⁵ voor het bereiden van FFPE-weefsel.
- FFPE-lysaat moet worden bereid uit het FFPE-tumorblok met het grootste gebied bruikbaar borstcarcinoom (minimaal 30% tumorcellulariteit) en zo nodig moet voorafgaand aan testen in de Xpert Breast Cancer STRAT4-test handmatig macrodissectie worden uitgevoerd. Voor tumormonsters kleiner dan 10 mm² met minder dan 30% tumor, kan gebruik van de geconcentreerde lysaatprocedure of gebruik van meer dan één coupe van 4-5 µm nodig zijn om geldige resultaten te verkrijgen.
- FFPE-lysaat moet bij een temperatuur van 2–8 °C naar het laboratorium vervoerd worden.
- FFPE-lysaat is maximaal 1 week stabiel bij 2–8 °C of 4 weken bij ≤ -20 °C voorafgaand aan testen met Xpert Breast Cancer STRAT4. Voor langdurige opslag bewaren bij -80 °C. Er wordt maximaal 1 vries-dooicyclus aanbevolen. Laat tot kamertemperatuur ontdooien en vortex FFPE-lysaat voorafgaand aan gebruik 15 seconden.

12 Procedure

Belangrijk Voor het gebruik van de Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridges is bereiding van een lysaat met de Xpert FFPE-lysiskit (catalogusnr. GXFFPE-LYSIS-CE-10) nodig.

Belangrijk Start de assay binnen 30 minuten na toevoeging van het bereide monster aan de cartridge.

12.1 Bereid het FFPE-lysaat

Bereid het FFPE-lysaat volgens de gebruiksaanwijzing van de FFPE-lysiskit.

12.2 De cartridge gereedmaken

1. Haal de cartridge uit de kartonnen verpakking.
2. Vortex geprepareerd FFPE-lysaat voorafgaand aan gebruik 15 seconden.
3. Open het deksel van de cartridge.
4. Breng met een pipet 520 µl FFPE-lysaat over naar de monsterkamer van de cartridge. (Opmerking: er mag een kleine hoeveelheid bezinskel aanwezig zijn, dit heeft geen invloed op de prestaties van de assay).

Bewaar overgebleven FFPE-lysaat bij 2–8 °C of ≤ -20 °C voor het geval een hertest nodig is.



Afbeelding 1. Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridge (bovenaanzicht)

5. Sluit het deksel van de cartridge. Zorg dat het deksel stevig vastklikt.

12.3 De test starten

Belangrijk Voordat u de test start, controleert u of het Xpert Breast Cancer STRAT4-assaydefinitiebestand (ADF) in de software geïmporteerd is.

Deze paragraaf vermeldt de standaardstappen voor de bediening van het GeneXpert-systeem. Uitgebreide instructies vindt u in de *gebruiksaanwijzing van het GeneXpert Dx-systeem* of de *gebruiksaanwijzing van het GeneXpert Infinity-systeem*, afhankelijk van het gebruikte instrument.

Opmerking De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaardworkflow van het systeem heeft veranderd.

1. Zet het GeneXpert-instrument aan:
 - Bij gebruik van het GeneXpert Dx-instrument zet u het GeneXpert Dx-instrument eerst aan en daarna de computer. De GeneXpert-software start automatisch of anders moet u dubbelklikken op het pictogram GeneXpert Dx op het Windows®-bureaublad.
 - Als u het GeneXpert Infinity-instrument gebruikt: schakel het instrument in. De Xpertise-software start automatisch of anders moet u dubbelklikken op het Xpertise-pictogram op het Windows-bureaublad.
2. Log in op de GeneXpert-instrumentsysteemsoftware met uw gebruikersnaam en wachtwoord. Klik op Test aanmaken (Create Test) in het venster GeneXpert-systeem of klik op Aanvragen (Orders) en Test aanvragen (Order Test) (Infinity). Het venster Test aanmaken (Create Test) opent.
3. Scan of typ het monsternummer in. Als u typt, dient u erop te letten dat u het monsternummer (Sample ID) correct typt. Het monsternummer (Sample ID) s gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster Resultaten weergegeven en in alle rapporten. Het dialoogvenster cartridge scannen (Scan Cartridge) verschijnt.

4. Scan de barcode op de Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridge. Het venster Test aanmaken (Create Test) opent. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartijnummer (Reagent Lot ID), Serienummer van de patroon (Cartridge SN).
5. **Klik op Test starten (Start Test) (GeneXpert Dx) of Indienen (Submit)** Voer uw wachtwoord in als u daarnaar gevraagd wordt.
6. Voor het GeneXpert Dx Instrument:
 - a) Open de instrumentmoduledeur met het groene knipperlicht en laad de cartridge.
 - b) Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen. Als de test is afgelopen, gaat het lichtje uit.
 - c) Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt, voor u de moduledeur opent. Cartridge verwijderen.
 - d) Voer de gebruikte cartridges af in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling. Zie Paragraaf 9.

Voor het GeneXpert Infinity-systeem: plaats de cartridge op de transportband. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalcontainer geplaatst.

13 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze paragraaf omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Uitgebreide instructies voor het weergeven en afdrukken van de resultaten vindt u in de *gebruiksaanwijzing van het GeneXpert Dx-systeem* of de *gebruiksaanwijzing van het GeneXpert Infinity-systeem*, afhankelijk van het gebruikte instrument.

1. Klik op het pictogram Resultaten bekijken (View Results) om resultaten te bekijken.
2. Klik na voltooiing van de test op de knop Rapport (Report) in het venster Resultaten bekijken (View Results) om een PDF-rapportbestand te bekijken en/of genereren.

Opmerking

Als u ONCore software gebruikt voor het genereren van een rapport, raadpleeg dan de gebruikershandleiding voor GeneXpert ONCore-software op de cd met de gebruikershandleiding van ONCore voor instructies over het genereren van een rapport. Zie ook de ONCore rapportinstructies op de Xpert Breast Cancer STRAT4-cd voor instructies over het interpreteren van het ONCore-rapport voor de Xpert Breast Cancer STRAT4-test.

14 Kwaliteitscontrole

Elke test bevat een referentiegencontrole (*CYFIP1*) en een probecheckcontrole (PCC).

- **CYFIP1-controle:** Dit referentiegen wordt gebruikt om de expressieniveaus van *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* en *MKi67* te normaliseren. Het dient ook als een monsteraadequaateitscontrole (sample adequacy control, SAC) om ervoor te zorgen dat het monster voldoende RNA bevat. Voor een valide testresultaat is een minimaal *CYFIP1*-signaal nodig. Een *CYFIP1*-signaal onder de minimale hoeveelheid of een negatief signaal geeft aan dat het monster niet voldoende RNA bevat.
- **CYFIP1 Alternatief:** Dit is een duplicate *CYFIP1*-controle die in het algoritme wordt gebruikt wanneer de delta cyclusdrempelwaarde (dCt) van *PGR* of *MKi67* onder de afkapwaarde-instelling van de assay ligt. Voor deze targets is een aanvullend minimaal alternatief *CYFIP1*-signaal nodig om te zorgen voor een geldig testresultaat.
- **Probecheckcontrole (Probe Check Control, PCC):** Vóór het begin van de PCR meet het GeneXpert-instrumentsysteem het fluorescentiesignaal afkomstig van de probes om rehydratatie van de beads, het vullen van de reageerbuis, probe-integriteit en kleurstofstabiliteit te controleren. De PCC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.
- **Externe controles (niet meegeleverd):** Externe controles moeten worden gebruikt in overeenstemming met de eisen van lokale, regionale en federale accrediteringsorganisaties, voor zover van toepassing.

15 Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden automatisch door het GeneXpert-instrumentsysteem geïnterpreteerd aan de hand van fluorescerende signalen en ingebodde berekeningsalgoritmen, en worden duidelijk weergegeven in het venster Resultaten Weergeven (View Results) in de tabbladen Testresultaat (Test Result) en Analytresultaat (Analyte Result). Het Testresultaat (Test Result) en Analytresultaat (Analyte Result) worden ook getoond in het Testrapport (Test Result). Alle mogelijke resultaten zijn weergegeven in Tabel 1 en Tabel 2.

Tabel 1. Alle mogelijke resultaten van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test

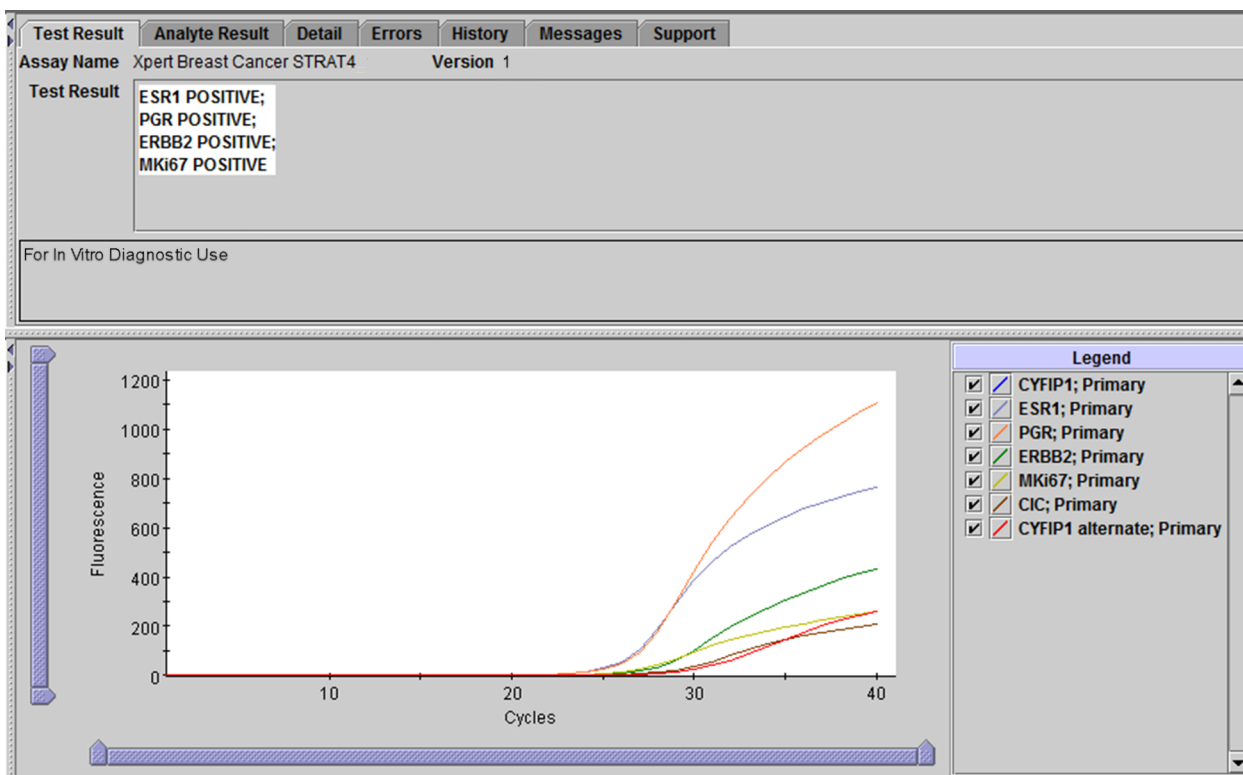
Weergegeven resultaat	CYFIP1	CYFIP1 Alternatief	CIC
<i>ESR1</i> POSITIEF (POSITIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>ESR1</i> NEGATIEF (NEGATIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>PGR</i> POSITIEF (POSITIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>PGR</i> NEGATIEF (NEGATIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS	POS Of NEG
<i>ERBB2</i> POSITIEF (POSITIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>ERBB2</i> NEGATIEF (NEGATIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>MKi67</i> POSITIEF (POSITIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	POS Of NEG
<i>MKi67</i> NEGATIEF (NEGATIVE)	GESLAAGD (PASS)	POS	POS Of NEG
<i>PGR</i> ONBEPaald (INDETERMINATE)	GESLAAGD (PASS)	NEG	POS Of NEG
<i>MKi67</i> ONBEPaald (INDETERMINATE)	GESLAAGD (PASS)	NEG	POS Of NEG
HERHAAL TEST (REPEAT TEST)	GESLAAGD (PASS)	POS Of NEG	NEG
INVALID (ONGELDIG)	NIET GESLAAGD (FAIL)	NEG	POS Of NEG
ERROR (FOUT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	GEEN RESULTAAT (NO RESULT)

Tabel 2. Xpert Breast Cancer STRAT4 representatieve resultaten en interpretatie

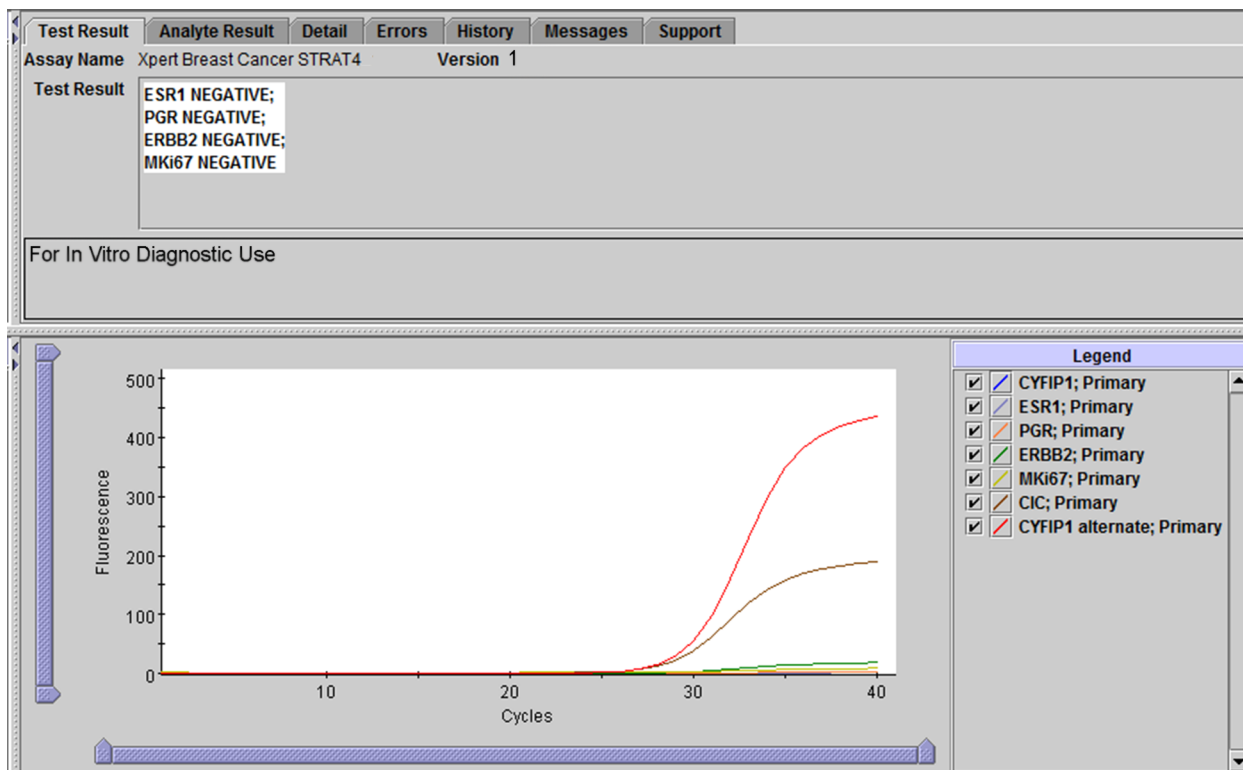
Resultaat	Interpretatie
<p>ESR1 POSITIEF (POSITIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is overexpressie van <i>ESR1</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) boven de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>PGR POSITIEF (POSITIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is overexpressie van <i>PGR</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) boven de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>ERBB2 POSITIEF (POSITIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is overexpressie van <i>ERBB2</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) boven de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>MKI67 POSITIEF (POSITIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is overexpressie van <i>MKI67</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) boven de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>ESR1 NEGATIEF (NEGATIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is geen overexpressie van <i>ESR1</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) onder de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>PGR NEGATIEF (NEGATIVE)</p> <p>Zie Afbeelding 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is geen overexpressie van <i>PGR</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) onder de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – POS; <i>CYFIP1</i> heeft een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.

Resultaat	Interpretatie
<p>ERBB2 NEGATIEF (NEGATIVE) Zie Afbeelding 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is geen overexpressie van <i>ERBB2</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) onder de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>MKi67 NEGATIEF (NEGATIVE) Zie Afbeelding 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er is geen overexpressie van <i>MKi67</i> mRNA-transcriptie en er is een delta cyclusdrempel (dCt) onder de afkapwaarde-instelling. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – POS; <i>CYFIP1</i> heeft een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>PGR onbepaald (indeterminate) Zie Afbeelding 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Het expressieniveau van <i>PGR</i> mRNA kan niet worden bepaald doordat het monster onvoldoende materiaal bevat. Herhaal de test met een meer geconcentreerd lysaat. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – NEG; <i>CYFIP1</i>-cyclusdrempel (Ct) lag niet binnen het geldige bereik of het eindpunt lag onder de drempelinstelling die nodig is voor het bepalen van de PGR-status. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>MKi67 onbepaald (indeterminate) Zie Afbeelding 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Het expressieniveau van <i>MKi67</i> mRNA kan niet worden bepaald doordat het monster onvoldoende materiaal bevat. Herhaal de test met een meer geconcentreerd lysaat. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – NEG; <i>CYFIP1</i>-cyclusdrempel (Ct) lag niet binnen het geldige bereik of het eindpunt lag onder de drempelinstelling die nodig is voor het bepalen van de MKi67-status. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
<p>HERHAAL TEST (REPEAT TEST) Zie Afbeelding 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De expressieniveaus van <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA kunnen niet worden bepaald. Herhaal de test met een aliquot van achtergehouden FFPE-monsterlysaat. • <i>CYFIP1</i> – GESLAAGD (PASS); er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd met een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – POS/NEG; er is <i>CYFIP1</i> mRNA-transcriptie gedetecteerd. De transcriptie kan een cyclusdrempel (Ct) hebben die wel of niet binnen het geldige bereik ligt en een eindpunt boven de drempelinstelling. • CIC – NEG; interne controle heeft een cyclusdrempel (Ct) buiten het geldige bereik. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.

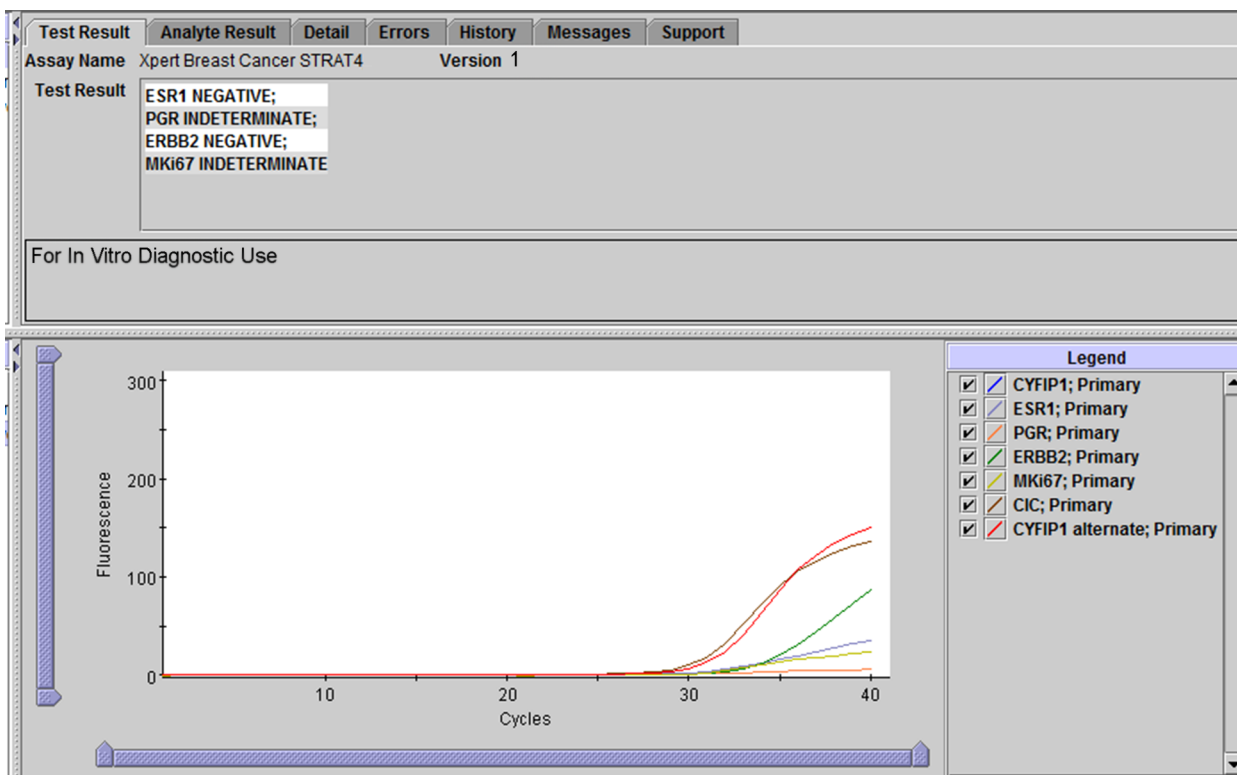
Resultaat	Interpretatie
INVALID (ONGELDIG)	<ul style="list-style-type: none"> • ONGELDIG (INVALID) – de expressieniveaus van <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA kunnen niet worden bepaald doordat het monster onvoldoende materiaal bevat. Herhaal de test met een meer geconcentreerd lysaat. • <i>CYFIP1</i> – NIET GESLAAGD (FAIL); de <i>CYFIP1</i>-cyclusdrempel (Ct) lag niet binnen het geldige bereik of het eindpunt lag onder de drempelinstelling. • <i>CYFIP1</i> alternatief – NEG; de <i>CYFIP1</i>-cyclusdrempel (Ct) lag niet binnen het geldige bereik of het eindpunt lag onder de drempelinstelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
ERROR (FOUT)	<ul style="list-style-type: none"> • De expressieniveaus van <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA kunnen niet worden bepaald. Herhaal de test met een aliquot van achtergehouden FFPE-monsterlysaat. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatief – GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck – GESLAAGD*/NIET GESLAAGD (PASS*/FAIL); één of alle probecontroleresultaten zijn niet geslaagd. <p>* Als de probecheck was geslaagd, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden, door een fout in de curvfitting of doordat een systeemcomponent defect is.</p>
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • De expressieniveaus van <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA kunnen niet worden bepaald. Er zijn onvoldoende gegevens verzameld om een testresultaat te kunnen geven. Dit kan bijvoorbeeld optreden als de gebruiker is gestopt met een test die aan de gang was. Herhaal de test met achtergehouden FFPE-monsterlysaat. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatief – GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck – n.v.t. (niet van toepassing)



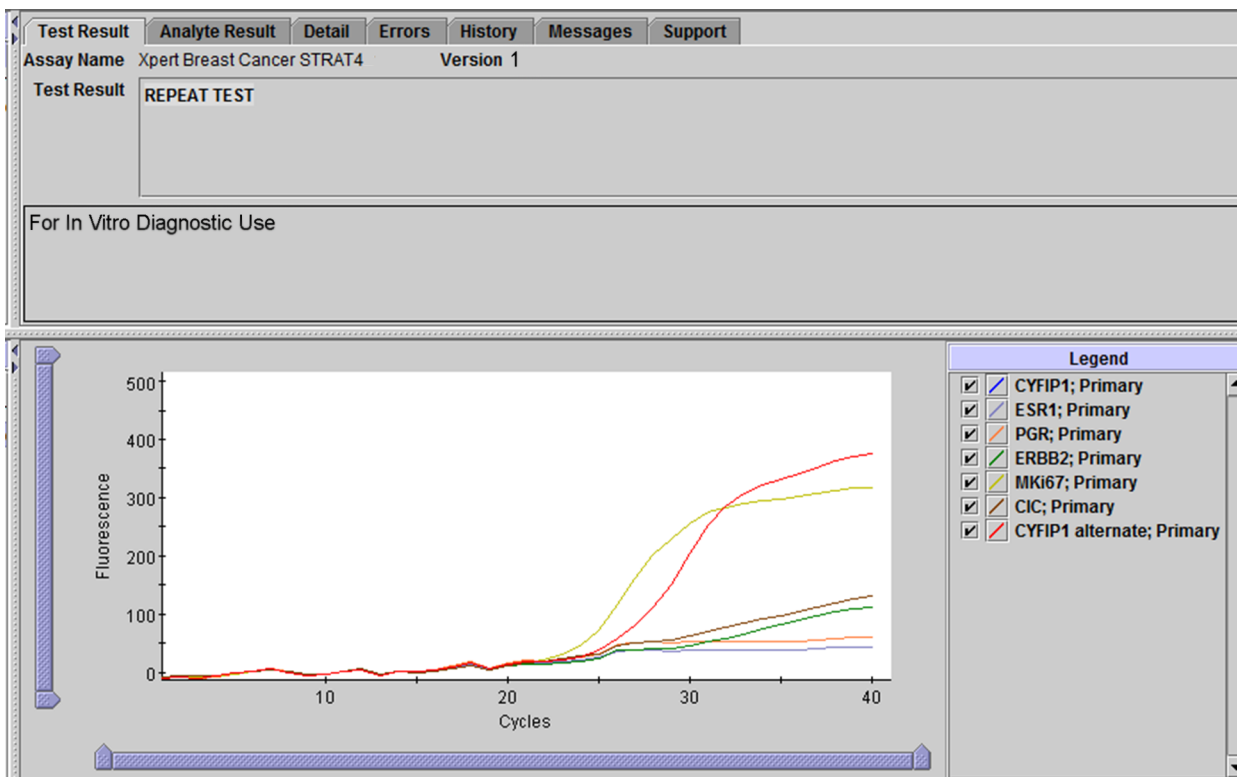
Afbeelding 2. GeneXpert Dx venster Resultaat bekijken (View Results): ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIEF (POSITIVE)



Afbeelding 3. GeneXpert Dx venster Resultaat bekijken (View Results): ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIEF (NEGATIVE)



Afbeelding 4. GeneXpert Dx venster Resultaat bekijken (View Results): PGR/MKI67 ONBEPaald (INDETERMINATE)



Afbeelding 5. GeneXpert Dx venster Resultaat bekijken (View Results): HERHAAL TEST (REPEAT TEST)

16 Redenen om de test te herhalen

Herhaal de test met een nieuwe cartridge (hergebruik de cartridge niet).

- Het resultaat **TEST HERHALEN (REPEAT TEST)** betekent dat de interne controle is mislukt. Het monster is niet correct verwerkt. Herhaal in dit geval de test met een nieuw 520 µl aliquot van hetzelfde FFPE-lysaat.
- Het resultaat **ONGELDIG (INVALID)** betekent dat de referentiecontrole is mislukt. Het monster is niet goed verwerkt, de PCR werd geremd of de RNA-kwaliteit van de beoordeelde tumor was ontoereikend. Herhaal in dit geval de test met een sterker geconcentreerd FFPE-lysaat volgens de gebruiksaanwijzing van de FFPE-lysiskit.
- Het resultaat **FOUT (ERROR)** betekent dat de probecheckcontrole (Probe Check Control) is mislukt en de assay werd afgebroken, mogelijk wegens een niet goed gevulde reageerbuis, de detectie van een integriteitsprobleem met de reagensprobe, overschreden maximale druklimieten of de detectie van een fout met de positionering van de klep. Herhaal in dit geval de test met een nieuw 520 µl aliquot van hetzelfde FFPE-lysaat.
- Het resultaat **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval. Herhaal in dit geval de test met een nieuw 520 µl aliquot van hetzelfde FFPE-lysaat.
- Als een externe kwaliteitscontrole niet presteert zoals verwacht, herhaal dan de externe controletest en/of neem contact op met Cepheid voor assistentie.

17 Beperkingen

- Modificaties van deze procedures kunnen de prestaties van de test wijzigen. De verkregen resultaten van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met andere laboratoriumuitslagen en klinische gegevens waarover de clinicus beschikt.
- De prestaties van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test zijn gevalideerd met behulp van de procedures vermeld in deze gebruiksaanwijzing en met FFPE-monsters van 5 tot 10 jaar oud.
- De prestaties van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test zijn gevalideerd uitsluitend met gebruik van de procedures vermeld in deze gebruiksaanwijzing.
- Foutieve resultaten kunnen ontstaan door het onjuist afnemen, hanteren of bewaren van monsters of het vermengen van monsters. Het is noodzakelijk dat de instructies in deze gebruiksaanwijzing nauwgezet worden nageleefd om foutieve resultaten te voorkomen.
- Prestatiekenmerken zijn niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 25 jaar.
- Mutaties of polymorfismen in primer-of probebindingsgebieden kunnen leiden tot foutieve maar geloofwaardige resultaten voor *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* en *MKi67*.

18 Prestatiekenmerken

18.1 Klinische prestaties

De prestatiekenmerken van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test werden beoordeeld ten opzichte van IHC-resultaten voor ER, PR, HER2 en Ki67 en ten opzichte van fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) voor HER2-genamplificatie bij onderzoekscentra in de VS en de EU. In eerste instantie werden in totaal 211 van identificatie ontdane overgebleven FFPE-monsters van primaire invasieve borstkankertumoren uit de VS en de EU opgenomen in het onderzoek. Hiervan werden 10 monsters uitgesloten omdat onvoldoende tumormateriaal aanwezig was voor testen en werd 1 monster uitgesloten wegens het intrekken van toestemming. Daardoor waren in totaal 200 monsters beschikbaar voor inclusie in de gegevensanalyses. Voor elk FFPE-monster werden meerdere coupes voorbereid voor testen door Xpert; voor IHC-testen van ER, PR, HER2 en Ki67; en voor FISH-testen van HER2-genamplificatie.

Over het geheel verschaft Xpert Breast Cancer STRAT4 bij de eerste poging geldige resultaten voor 99,5% (199/200) van de onderzoeksmonsters. Bij 1 monster dat in eerste instantie een onbepaald resultaat gaf (**FOUT [ERROR]**, **ONGELDIG [INVALID]** of **GEEN RESULTAAT [NO RESULT]**), werd na één enkele hertest een testresultaat gegeven. Het totale succespercentage van de assay was 100,0% (200/200).

Van de 200 monsters met geldige Xpert testresultaten, gaf ESR1 en ERBB2 100% van de tijd (200/200) een geldig positief of negatief testresultaat. Voor PGR en MKi67 gaf Xpert in 98,5% van de gevallen (197/200) een geldig positief testresultaat en in 97,0% van de gevallen (194/200) een geldig negatief testresultaat. Op de 7 monsters met een onbepaald resultaat voor PGR en/of MKi67 met Xpert werd een hertest uitgevoerd via de geconcentreerde FFPE-lysaatmethode. Zowel de oorspronkelijke (eerste poging) resultaten als de resultaten van de hertest worden weergegeven in Tabel 3.

Voor de volledige gegevensset, inclusief de hertestresultaten, gaf de Xpert Breast Cancer STRAT4 een percentage positieve overeenstemming (Positive Percent Agreement, PPA) van 97,2%, een percentage negatieve overeenstemming (Negative Percent Agreement, NPA) van 95,0% en een percentage algehele overeenstemming (Overall Percent Agreement, OPA) van 97,0% voor ESR1 ten opzichte van IHC;¹⁸ PPA van 88,4%, NPA van 90,7% en OPA van 88,9% voor PGR ten opzichte van IHC;¹⁸ PPA van 100,0%, NPA van 92,4% en OPA van 93,3% voor ERBB2 ten opzichte van IHC;¹⁹ en PPA van 100%, NPA van 92,0% en OPA van 93,3% voor ERBB2 ten opzichte van HER2 FISH.¹⁹ Voor MKi67 een PPA van 88,8%, NPA van 100% en OPA van 90,7% met de IHC-drempel ingesteld op > 20% voor positief en < 10% voor negatief. MKi67 IHC tussenliggende monsters (drempel 10% tot en met 20%) werden uitgesloten van de analyse. Het algehele PPA, NPA en OPA voor elke target wordt weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3. Klinische prestaties

Vergelijking	Gegevensset ^a	Totaal (n) ^b	Percentage positieve overeenstemming	95% BI	Percentage negatieve overeenstemming	95% BI	Percentage algehele overeenstemming	95% BI
ESR1/ER	Oorspronkelijk	199	97,2% (174/179)	93,6-98,8	100% (20/20)	83,9-100	97,5% (194/199)	94,3-98,9
	Xpert vs. IHC Hertest	199	97,2% (174/179)	93,6-98,8	95,0% (19/20)	76,4-99,1	97,0% (193/199)	93,6-98,6
PGR/PR	Oorspronkelijk	196	89,0% (137/154)	83,0-93,0	92,9% (39/42)	81,0-97,5	89,8% (176/196)	84,8-93,3
	Xpert vs. IHC Hertest	198	88,4% (137/155)	82,4-92,5	90,7% (39/43)	78,4-96,3	88,9% (176/198)	83,8-92,5
ERBB2/HER2	Oorspronkelijk	180	100% (22/22)	85,1-100	92,4% (146/158)	87,2-95,6	93,3% (168/180)	88,7-96,1
	Xpert vs. IHC Hertest	180	100% (22/22)	85,1-100	92,4% (146/158)	87,2-95,6	93,3% (168/180)	88,7-96,1
ERBB2/HER2	Oorspronkelijk	178	100% (28/28)	87,9-100	92,0% (138/150)	86,5-95,4	93,3% (166/178)	88,6-96,1
	Xpert vs. FISH Hertest	178	100% (28/28)	87,9-100	92,0% (138/150)	86,5-95,4	93,3% (166/178)	88,6-96,1
ERBB2/HER2	Oorspronkelijk	197	100% (27/27)	87,5-100	91,2% (155/170)	86,0-94,6	92,4% (182/197)	87,8-95,3
	Xpert vs. IHC +FISH Hertest	197	100% (27/27)	87,5-100	91,2% (155/170)	86,0-94,6	92,4% (182/197)	87,8-95,3
MKi67/Ki67	Oorspronkelijk	148	88,7% (110/124)	81,9-93,2	100% (24/24)	86,2-100	90,5% (134/148)	84,7-94,3
	Xpert vs. IHC Hertest	151	88,8% (111/125)	82,1-93,2	100% (26/26)	87,1-100	90,7% (137/151)	85,0-94,4

^a Oorspronkelijk = 1 x lysaat volgens instructies in de gebruiksaanwijzing; Hertest = hertestresultaat op een 4 x geconcentreerd lysaat in gevallen waarbij het oorspronkelijke monster (1 x lysaat) een onbepaald resultaat gaf voor PGR en/of MKi67.

^b aantal monsters met niet bepaalde of onbepaalde Xpert-resultaten, monsters met twijfelachtige of tussenliggende IHC-resultaten, monsters met mislukte IHC en mislukte FISH werden uitgesloten.

19 Analytische prestaties

19.1 Analytische gevoeligheid/minimale assayinvoer

Minimale assayinvoer werd bepaald door het beoordelen van de maximale CYFIP1 Ct (referentiegien) die nauwkeurig de monsterinvoer bepaalt die nodig is voor degelijke assayprestaties. Deze monsterinvoer zorgt ervoor dat geldige resultaten worden behaald in de meeste geteste klinische FFPE-monsters. Monsters met een CYFIP1 Ct-waarde groter dan de toegestane waarde zullen een ONGELDIG (INVALID) resultaat geven.

De analytische gevoeligheid/minimale assayinvoer voor de Xpert Breast Cancer STRAT4-test, gedefinieerd als de maximale CYFIP1 Ct die leidt tot ≥ 95% geldige resultaten, werd vastgesteld met behulp van verdunningen van klinisch FFPE-monsterlysaat om de CYFIP1 Ct te verifiëren. Om de gevoeligheid van de CYFIP1 Ct te beoordelen werd een klinisch FFPE-monsterlysaat serieel verdund en getest met N=20 replicaties per verdunningsniveau verdeeld over 3 dagen totdat

≤ 95% van de testresultaten geldig was. De verdunningsniveaus omvatten 1 monster op de verwachte minimale assayinvoer, 2 niveaus daaronder en 2 niveaus daarboven. De testen werden uitgevoerd op 2 partijen Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridges.

Voorafgaand aan de start van het onderzoek werd onderzoek naar de blancolimiet uitgevoerd met N=60 replicaties met behulp van 2 onafhankelijke partijen Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridges. Het monster voor de blancolimiet bestond uit een blanco paraffinecoupe (geen weefselmonster) en alle testresultaten lieten de verwachte uitslagen ONGELDIG (INVALID) zien. Seriële verdunningen van de klinische FFPE-weefselmonsterinvoer bij 1/1000 gaven 20/20 geldige CYFIP1 Ct's met een gemiddelde Ct = 33,4 en 0,6 SD van partij 1 van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test en een gemiddelde Ct = 33,6 en 0,5 SD van partij 2. Verdere verdunningen met CYFIP1 Ct-waarden voldeden niet aan de ≥ 95% geldigheidsresultaten die nodig zijn voor het onderzoek. Tabel 4 toont het aantal geldige testresultaten van elke serieel verdund monsterinvoerniveau als relatieve verdunning of als gemiddelde CYFIP1 Ct. De analytische gevoeligheid bij gebruik van 2 partijen Xpert Breast Cancer STRAT4-testcartridges toonde een minimaal vereiste assayinvoer aan voor CYFIP1 Ct = 33,4. Met deze waarde, gecombineerd met assayvariabiliteit, kan de bovengrens CYFIP Ct = 35 worden gesteld voor de Xpert Breast Cancer STRAT4-test.

Tabel 4. Minimale assayinvoer in Xpert Breast Cancer STRAT4

Kit-partij	Monsterinvoer (relatieve verdunning)	Gemiddelde CYFIP1 Ct	SD	N valide testen (Ct ≤ 35)
00801 (partij 1)	1/20	27,6	0,4	20/20
	1/100	29,8	0,3	20/20
	1/1000	33,4	0,6	20/20
	1/2000	34,2	0,5	9/20
	1/4000	34,5	0,5	2/20
	Geen sjablooncontrole	n.v.t.	n.v.t.	0/20
00903 (partij 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	1/100	30,0	0,3	20/20
	1/1000	33,6	0,5	20/20
	1/2000	34,2	0,4	9/20
	1/4000	34,6	0,0	1/20
	Geen sjablooncontrole	n.v.t.	n.v.t.	0/20

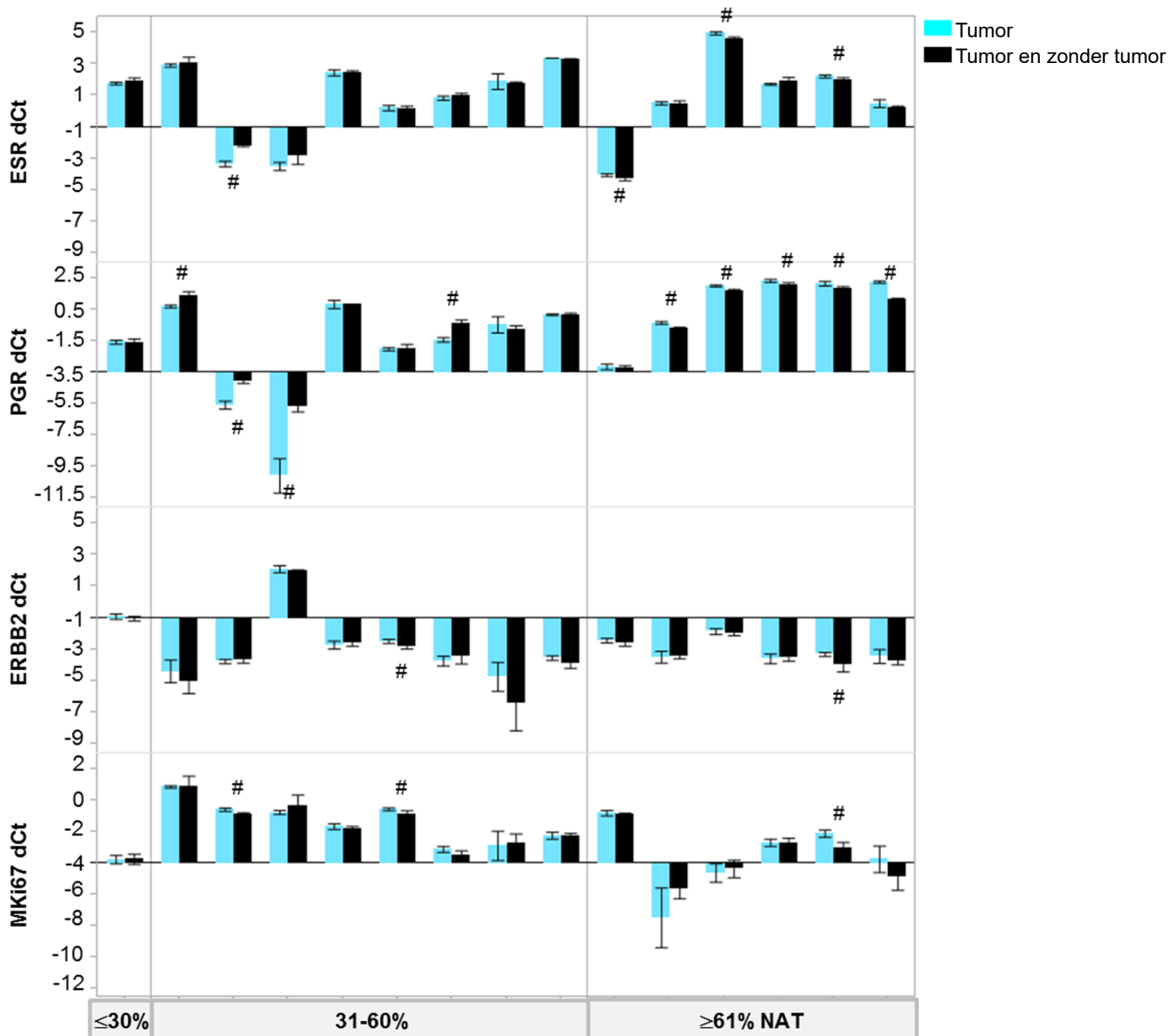
19.2 Testinterferentie

Naastliggend normaal weefsel/weefsel zonder tumor

Normaal naastliggend weefsel (zonder tumor) (Normal Adjacent (non-tumor) Tissues, NAT) is meestal aanwezig in weefselmonsters van borstkanker als verontreiniging die mogelijk specifieke doeldetectie kan verhinderen. Het kan in sommige gevallen, naar het oordeel van een patholoog, nodig zijn om voor de Xpert Breast Cancer STRAT4-test macrodissectie uit te voeren op een pathologisch geverifieerde FFPE-coupe van borsttumor om mogelijke effecten te minimaliseren van verontreiniging zonder tumor. Om het effect te beoordelen van naastliggend normaal weefsel zonder tumor werden 15 FFPE-weefselblokken met invasief borstcarcinoom die 21-98% omliggend NAT bevatten, met en zonder macrodissectie getest met de Xpert Breast Cancer STRAT4-test. De Xpert Breast Cancer STRAT4-test werd uitgevoerd met N=4 replicaties van hetzelfde lysaat per testconditie. ESR1, PGR, ERBB2 en MKi67 dCt's werden eerst voor elk weefselmonster met macrodissectie (blauwe balken in grafiek) of zonder macrodissectie (zwarte balken in grafiek) beoordeeld via eenrichtings-ANOVA om de statistische interferentie van NAT te bepalen. Klinisch significante interferentie van NAT werd beschouwd als aanwezig wanneer de ddCt (delta-delta Ct) tussen monsters met en zonder macrodissectie > 1,0 was en er een verandering was in het testresultaat. De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in Afbeelding 6.

ESR1, PGR, ERBB2 en MKi67 dCt's van alle 15 monsters werden gegroepeerd op basis van het % NAT ($\leq 30\%$, 31-60% of $\geq 61\%$). Blauwe en zwarte verticale balken in de grafiek met SD geven de gemiddelde target dCt's weer van N=4 replicaties van FFPE-coupees met en zonder macrodissectie van een FFPE-blok met invasieve borstkanker. Alle 15 FFPE-blokken (N=1 minder dan 30% NAT, N=8 met 31-60% NAT en N=6 meer dan 60% NAT) toonden ofwel geen statistische significantie van interferentie van het naastliggende normale weefsel zonder tumor op basis van eenrichtings-ANOVA-analyses met p-waarde $\geq 0,05$, ofwel geen klinische significantie (aangegeven met #) wanneer de variatie in delta Ct-waarden van elke target tussen monsters met en zonder macrodissectie $\leq 1,0$ was of wanneer de testresultaten van de target (positief, negatief) niet werden beïnvloed.

Afbeelding 6. Interferentie van naastliggend normaal weefsel zonder tumor op de Xpert Breast Cancer STRAT4-target dCt's



DCIS, necrotisch, hemorragisch weefsel

Voor het beoordelen van het effect van ductaal carcinoom in situ (DCIS), necrotisch en hemorragisch weefsel, werden in totaal 9 FFPE-borsttumormonsters (3 FFPE-borsttumorblokken met 3-61% DCIS, 3 FFPE-blokken met 10-65% necrotisch weefsel en 3 FFPE-blokken met 15-41% hemorragisch weefsel) getest met de Xpert Breast Cancer STRAT4-test met en zonder macrodissectie. De Xpert Breast Cancer STRAT4-test werd uitgevoerd met N=4 replicaties van hetzelfde lysaat per testconditie. Alle testcondities bleken geen statistisch of geen klinische significante invloed te ondervinden van verschillende verontreinigingen met DCIS, necrose en hemorragisch weefsel met de Xpert Breast Cancer STRAT4-test (niet getoond in een grafiek).

Humaan genomisch DNA (hgDNA)

De Xpert Breast Cancer STRAT4-test maakt gebruik van zeer specifieke primers en probes om efficiënt te hybridiseren met de ESR1, PGR, ERBB2 en MKI67 mRNA-sjablonen van de target uit een verzameling genomische nucleïnezuuren (humaan genomisch DNA = hgDNA). Voor het beoordelen van het effect van hgDNA op de Xpert Breast Cancer STRAT4-test werd macrodissectie uitgevoerd op 10 FFPE-borsttumorblokken met variërende celinhoud van invasief ductaal carcinoom en werd

getest met en zonder toevoeging van 25 ng hgDNA aan het lysaat van het FFPE-monster met behulp van de Xpert Breast Cancer STRAT4-test in N=4 replicaties van hetzelfde lysaat per testconditie. Alle testcondities bleken geen statistisch of klinisch significante invloed te hebben op de hgDNA-interferentie (niet getoond in een grafiek).

19.3 Carry-over-contaminatie

Een onderzoek werd uitgevoerd om aan te tonen dat op zichzelf staande GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik de carry-overbesmetting minimaliseren van runs met zeer sterk positieve monsters naar daarop volgende negatieve monsters in dezelfde GeneXpert-module. In het onderzoek werd een negatief monster verwerkt in dezelfde GeneXpert-module, direct na een zeer sterk positief ESR1/PGR/ERBB2/MKi67-monster. Het negatieve monster bestond uit *in-vitro* getranscribeerd (IVT) RNA dat CYFIP1-transcriptie bevatte in 5×10^4 kopieën om te zorgen voor de aanwezigheid van een referentiegen-target. Het zeer sterk positieve monster bestond uit IVT RNA met CYFIP1-transcriptie in 5×10^5 kopieën en IVT RNA met ESR1-, PGR-, ERBB2- en MKi67-transcripties in 5×10^6 kopieën, bereid als FFPE-lysaat. Het testschema werd 41 keer herhaald met behulp van een enkele GeneXpert-module met in totaal 20 zeer sterk positieve en 21 negatieve monsters. Alle 20 zeer sterk positieve monsters werden correct gerapporteerd als ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIEF (POSITIVE) en alle 21 negatieve monsters werden correct gerapporteerd als ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIEF (NEGATIVE).

19.4 Reproduceerbaarheid en precisie van de assay

Reproduceerbaarheid van de Xpert Breast Cancer STRAT4 werd beoordeeld met behulp van een panel van 5 lysaatmonsters.

Drie (3) panelleden werden bereid door *in-vitro* transcript (IVT) RNA toe te voegen aan FFPE-lysisbuffer verrijkt binnen ~2 dCt's van de dCt-afkapwaarden voor ESR1 (1 IVT RNA), PGR (2 IVT RNA), en ERBB2 (3 IVT RNA), en met CYFIP1 Ct-waarden ~2-3 Ct's van het minimale assayniveau.

Twee (2) panelleden (klinisch FFPE-monster 4 en klinisch FFPE-monster 5) werden gemaakt van samengevoegde klinische FFPE-monsters in FFPE-lysisbuffer om CYFIP1 Ct-waarden te verkrijgen nabij de minimale assayinvoer en met dCt-afkapwaarden voor alle targets in het rapportagebereik en, zo veel mogelijk, nabij de dCt-afkapwaarde van de assay.

Twee (2) gebruikers in elk van de 3 onderzoekslocaties testten 2 panels van 5 monsters per dag op 6 testdagen (5 monsters x 6 dagen x 2 gebruikers x 2 replicaties x 3 onderzoekslocaties). In totaal werden 72 replicaties per monster getest. Op elk van de 3 testlocaties werden 3 partijen Xpert Breast Cancer STRAT4-cartridges gebruikt. De Xpert Breast Cancer STRAT4-test werd uitgevoerd volgens de procedure in deze gebruiksaanwijzing.

De reproduceerbaarheid van de Xpert Breast Cancer STRAT4 werd beoordeeld wat betreft de dCt voor elk van de 4 targets voor elk panel. Het gemiddelde, de standaarddeviatie (SD) en de variatiecoëfficiënt (CV) tussen locaties, tussen partijen, tussen dagen, tussen gebruikers en binnen assays voor elk panelid worden weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Samenvatting van reproduceerbaarheidsgegevens

Monster	Assaykanaal (analyt)	Na	Gemiddelde dCt	Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen assay		Totaal	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
1-IVT RNA	ESR1	72	0,20	0,00	0,00	0,03	29,30	0,00	0,00	0,00	1,80	0,07	68,90	0,11	0,33
	PGR	72	-0,03	0,00	0,00	0,01	14,70	0,00	2,30	0,00	0,00	0,06	83,00	0,07	0,26
	ERBB2	72	-2,42	0,00	0,00	0,04	27,90	0,02	11,40	0,00	2,60	0,08	58,10	0,13	0,36
	MKi67	70	-2,55	0,00	0,00	0,32	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	37,90	0,52	0,72
2-IVT RNA	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT RNA	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31

Monster	Assaykanaal (analyt)	N ^a	Gemiddelde dCt	Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen assay		Totaal	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
4-FFPE klinisch monster	ESR1	72	-0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,40	0,00	15,90	0,02	69,70	0,03	0,17
	PGR	72	-1,99	0,00	6,30	0,01	19,70	0,00	2,50	0,00	0,00	0,02	71,60	0,03	0,18
	ERBB2	72	-2,39	0,02	31,30	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00	3,70	0,05	62,80	0,07	0,27
	MKI67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21
5-FFPE klinisch monster	ESR1	72	-2,83	0,00	0,00	0,05	13,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	86,30	0,39	0,63
	PGR	72	-5,66	0,00	0,00	0,02	3,60	0,03	4,40	0,00	0,00	0,56	92,00	0,60	0,78
	ERBB2	72	1,93	0,00	2,90	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	94,20	0,03	0,17
	MKI67	72	-1,57	0,00	1,70	0,01	17,10	0,01	9,00	0,00	11,10	0,05	61,10	0,09	0,29

^a Resultaten met geldige delta Ct-waarden van de 72

20 Verwijzingen

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) en wereldgezondheidsorganisatie (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
3. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
4. Rose C, Thorpe SM, Lober J, Deenfeldt J, Palshof T, Mouridsen HT. Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. *Recent Results Cancer Res* 1980; 71:134-41.
5. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218:13-21.
6. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
7. Fisher KB, Redmond KC, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:227-241.
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression; comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-3105.
9. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:907-922.

15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.
16. REGELGEVING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPESE PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 aangaande de klassificatie, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, ter wijziging en intrekking van de Lijst van Veiligheidsaanbevelingen, Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG (wijziging regelgeving (EG) nr. 1907/2006.
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 (134).
19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 (138), 241-256.

21 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europees hoofdkantoor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Technische ondersteuning

Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Productnaam
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer

Verenigde Staten




Telefoon: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com















Frankrijk

Telefoon: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

Contactgegevens voor alle locaties voor technische ondersteuning van Cepheid zijn beschikbaar op onze website:
www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	Hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	CE-markering – Europese conformiteit

Symbol	Betekenis
	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Niet opnieuw gebruiken
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Vervaldatum
	Temperatuurbepering
	Biologische risico's
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France



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



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



24 Revisiegeschiedenis

Rubriek	Beschrijving van wijziging
Tabel van symbolen	Symbolen en definities CH REP en Importeur toegevoegd aan tabel met symbolen. Informatie met adres in Zwitserland CH REP en Importeur toegevoegd.
Revisiegeschiedenis	Tabel Revisiegeschiedenis bijgewerkt.