

Gebrauchsanweisung – MammaPrint-FFPE-Microarray

Aleedung

De MammaPrint-Test ass e Geenexpressiounsprofil, fir de klineschen Therapieerfolleg bei Broschkriibspatientinne virauszesoen. E gouf mat der Erwaardung entwéckelt, datt d'natierlech Krankegeschicht vun engem Tumor vu sengen zugrund leiende regulatoresche Geenbunne bestëmmt gëtt; dohier kënnen Geenexpressiounsprofiler niewent der klinescher Standardpathologie d'Prognos an d'Usproochen op d'Behandlung méi genee viraussoen.

Mat engem onverfälschten Usaz gouf d'MammaPrint-Geensignatur bestëmmt, andeem eng genomwäit Analys vu 25.000 Geenen an onbehandelte primäre Broschttumorprouwen duerchgefëiert gouf, an d'Geenaktivitéitsprofiler vu Patientinnen, déi bannent 5 Joer keng Fernmetastasen haten, mat deene verglach goufen, déi der haten. Dat huet zu engem 70-Geen-Profil gefëiert, dee Patientinne mat engem héije Risiko fir d'Entwécklung vu Metastase vun deenen ënnerscheede konnt, deenen hire Laangzäit-Fernmetastaserisiko niddereg genuch war, datt eng systeemesch Therapie kaum bis keen absolute klineschen Notzen bréngen géif. ^(1,2)

Rezidivrisiko – De MammaPrint-Test analyséiert d'Expressioun vu 70 spezifesch Geenen an enger Geweebeprouf, andeem aus Broschttumorprouwen isoléiert RNS op spezielle Glas-Microarray-Objektdreier analyséiert gëtt. Den Expressiounsprofil gëtt dann an engem firmeneegenen Algorithmus benotzt, fir d'Patientin kategoresch als Patientin mat héijem oder nidderegem Risiko vu Broschkriibrezidivien anzestufen.

Verwendungszweck

MammaPrint® FFPE ass e qualitativen, net-automatiséierten In-vitro-Diagnostest, deen am Diagnosservicelaboratoire vun Agendia mat Hëllef vum Geenexpressiounsprofil aus de formalinfixéierte paraffinagebetten (FFPE) Broschkriibsgeweebeprouwen duerchgefëiert gëtt, fir de Risiko vun enger Patientin fir Fernmetastase bannent 5 Joer ze bewäerten.

Den Test gëtt bei Patientinne mat Broschkriibs am Stadium I oder II duerchgefëiert, déi Lymphknuet-negativ oder -positiv mat bis zu 3 positive Kniet, mat enger Tumorgréisst vun héchstens 5,0 cm sinn, a fir Patientinne mat Erkrankungen am Stadium III. D'MammaPrint®-FFPE-Resultat ass niewent anere klinesch-pathologesche Faktoren nëmme fir d'Benotzung duerch Dokterinnen als prognostesche Marker indiquéiert.

Virgesi Benotzer

De MammaPrint-FFPE-Microarray soll vun engem Dokter vun der Broschkriibspatientin ugefuerdert ginn. Duerch d'Ufuerdere vum MammaPrint-FFPE-Microarray-Test fuerdert de Gesondheitsdénsgschtleescher Agendia op, den Test am Diagnosservicelaboratoire vun Agendia op senger Prouf duerchzefëieren.

Testprinzip

D'Analys baséiert op verschiddenen net-automatiséierte Prozesser: Isoléierung vun RNS aus FFPE-Broschkriibsgeweebeschnëtter; ëmgekéiert Transkriptioun vun RNS, déi zu cDNA féiert; Amplifikatioun a Markéierung vun der cDNA; Hybridiséierung vun der amplifizierter a markierter cDNA op den diagnostesche

Microarray; Wäschen a Scanne vum diagnostesche Microarray an Datenerfaassung (Eegenschaftsextraktioun); Berechnung a Bestëmmung vum Rezidivrisiko (MammaPrint).

D'MammaPrint-Analys déngt der Bestëmmung vun der Aktivitéit vu bestëmmte Geenen an enger Geweebeprouf. D'Resultat ass en Expressionsprofil oder „Fangerofdrock“ vun der Prouf. Unhand vun dësem Expressionsprofil gëtt de MammaPrint-Index berechent an de molekulare Prognosprofil vun der Prouf bestëmmt (nidderege Risiko, héije Risiko).

Warnhiweiser a Virsichtsmaassnamen

D'Patientenidentifikatioun um Ufuerderungsformulaire muss korrekt mat der Identifikatioun vun der Prouf am LIMS-System iwwereneestëmmen, wouduerch en internen Identifikateur erstellt gëtt, déi am Laboratoiresprozess korrekt mat der Prouf ofgeglach sollt ginn.

Fëllt den Testufuerderungsformulaire mat den entspreichenden Informatiounen aus.

Déi fir de MammaPrint-Test ausgewielt Prouf sollt de Bevëlkerungskrittäre vum Verwendungszweck entspreichen, weéi (awer net limitéiert op) weibleche Broschkriibs, Fréistadium, Tumorzellgehalt vun op d'mannst 30 %.

MammaPrint-Resultater sinn zousätzlech zu den übleche klinesch-pathologesche Faktore fir d'Benutzung duerch Doktere als prognostesche Marker gekennzeechent. Den Test soll weeder den Ausgang vun der Erkrankung bestëmmen, nach drop hiweisen oder schléisse loossen, wéi eng eenzel Patientin op d'Therapie usprécht.

E MammaPrint-Resultat mat nidderegem Risiko garantéiert net, datt et bannent fënnf Joer net zu enger Fernrezidiv kënnt. Geneesou garantéier e Resultat mat héijem Risiko net, datt zu enger Fernrezidiv kënnt. D'Testresultater sollten a Verbindung mat klinesch-pathologesche Faktore benotzt ginn.

Prozedur a) Patientauswiel

Patientinne si gëeegent, wa si weiblech sinn an onofhängeg vum Östrogenrezeptorstatus (ER+/-) mat Broschkriibs am Stadium I, II oder III negativ a Lymphknuet positiv (bis zu 3 positiv Kniet) mat enger Tumorgreissst vun ≤ 5 cm diagnostizéiert goufen.

b) Proufentnam, Registréierung a Versand.

D'Bedéngunge fir d'Entnam, Handhabung a Virbereedung vun der Prouf ginn dem Client iwwer d'Gebrauchsanweisung matgedeelt: M-ROW067. Dëse Kit enthält Follgendes:

- 10 Mikroskopobjektdréier
- 2 Fënnf-Objektdréier-Behälter
- Kleng a grouss Plastiktute mat Zippverschluss
- Uweisung fir d'Proufentnam
- Testufuerderungsformulaire
- Etiketteblatt mat Stréchcodeetiketten
- Versandmaterial

D'Proufregistréierung gëtt duerch Benoriichtung vum bestellende Gesondheetsdëngschtleeschter ageleet. Dës Benoriichtung (Testufuerderungsformulaire – TRF) kann iwwer den Onlineclientsportal oder en anere Kommunikatiounskanal erfollegen, wou Agendia all zesummegehéiereg Prouwen- a Patientendate registréiert.

Den TRF ass nëmme fir de Gebrauch bei engem eenzele Patient geduecht. D'Prouf gëtt direkt mat de bereetgestallten Transportmaterialie vum bestellende Gesondheetsdénigschtleeschter bei Raumtemperatur un den Diagnoslaboratoire vun Agendia geschéckt.

c) Proufanalys bei Agendia

Et gi FFPE-Geweebeschnëtter benotzt, déi entweder vum Client op Glasobjektdréier bereetgestallt ginn oder aus FFPE-Tumorbléck mat engem Standardmikrotom hiergestallt ginn. D'Gesamt-RNS gëtt mat engem handelsüblechen Isolatiounskit aus de Geweebeschnëtter extraéiert. D'RNS-Prouf gëtt gerengt, amplifizéiert a mat engem Cyanin-CTP-/dUTP-Fluoreszenzfaarfstoff markéiert.

D'RNS/cDNS-Prouf gëtt op engem speziell entwéckelten diagnostesche Microarray hybridiséiert (8er-Pak, Agilent Technologies). Et gëtt en Agilent-Microarray-Scanner fir d'Scannen vum diagnostesche Microarray benotzt an d'Resultat ass eng Scandatei (TIFF). Dës Datei gëtt vun der Agilent Feature Extraction Software benotzt. D'Feature Extraction Software analyséiert d'Scandatei (TIFF), andeem se déi relativ Fluoreszenzintensitéite vun den eenzelen Eegenschaften unhand vun der diagnostescher Microarray-Chipdesign-Datei als Matriz bestëmmt, fir Kontroll-, Normaliséierungs- a Reportereegenschaften vum Geen ze identifizéieren. D'Fluoreszenzintensitéite vun den Eegenschafte sinn eng Mooss fir d'Expressioun vu bestëmmte Geenen.

d) Datenanalys

D'Datenanalys erfollegt nom MammaPrint-Algorithmus, deen de MammaPrint-Index berechent an de molekulare Prognosprofil vun der Prouf bestëmmt (nidderege Risiko, héije Risiko). Prouwe mat engem MammaPrint-Indexwäert vun iwwer 0 ginn als nidderege Risiko, a Prouwe mat engem Wäert gläich oder ënner 0 ginn als héije Risiko klassifizéiert.

De MammaPrint-Index vun enger Prouf ka bannent engem virdefinéierte Beräich ëm de Klassifizierungsschwellewäert tëschent engem MPI vun $> -0,05$ an $< 0,05$ leien, an deem d'MammaPrint-Resultat eng Klassifizierungsgenauigkeit vun $< 90\%$, awer net manner ewéi 50% opweist (d. h., grenzwäerteg Prouf).

Ëmfaassend Qualitéitskontrollen (> 25) goufen ageféiert, fir e korrekt Analysresultat ze garantéieren. D'Qualitéitskontrolle ginn zesumme mam Resultat vum Laboratoiresdirekter gemellt a geneemegt.

e) Berichterstattung

Den ufuenderenden Dokter kritt fir jiddwer bestallte MammaPrint-FFPE-Microarray-Test e Patientebericht esouwéi eng Resultatiwwersiicht. Beuecht am Zesammenhang mat perséinlechen Date vu Patiente wgl. eis Dateveraarbechtungsbedéngungen an der Dateschutzerklärung vun Agendia.

Aschränkung vum Verfahren

MammaPrint gouf nëmme fir d'Benotzung mat weiblechem Broschkriibsgewebe validéiert. D'Prüfung vun anere Prouftyppe kann zu falschen oder feelende Resultater féieren. Zouverlässeg Resultater hänke vu gëeegente Proufentnam- an Transportverfahren of.

MammaPrint gouf speziell fir Tumore validéiert, bei deenen et sech ëm en invasiven duktaale Karzinom oder e lobuläre Karzinom handelt. D'Teste vun anere Prouftypen (z. B. Lymphknuet) gouf net bewäert.

Erwaart Wäerter

D'MammaPrint-Resultat gëtt als binäert Resultat bereetgestallt an entweder als „nidderege Risiko“ oder „héije Risiko“ fir eng Rezidiv agestuuft. De prognostesche Profil vun enger Prouf gëtt duerch Berechnung vum MammaPrint-Index (MPI) op enger Skala vu -1,000 bis +1,000 bestëmmt.

Wéi bei all anerem Test huet och eisen Test eng festgeluecht Klassifizierungsschwell. Fir MammaPrint gouf de Schwellwäert fir den nidderegen an den héije Risiko op Null gesat, fir déi héchstméiglech Empfindlechkeet ze errechen, a Wäerter $> 0,000$ ginn als nidderege Risiko a Wäerter $\leq 0,000$ als héije Risiko agestuuft. Déi duerchschnëttlech MPI-Genauegkeet läit bei insgesamt 98,5 %, woubäi d'Wäerter $< 0,1685$ oder $> 0,168$ eng Genauegkeet vun > 99 % opweisen.

„Grenzwäerteg“ MPI-Wäerter

Während d'technesch Genauegkeet vu MammaPrint extreem héich ass, weise Prouwe mat engem MPI-Wäert, dee ganz no um Nullgrenzwäert läit, en e bësse méi nidderege Genauegkeetsprozentsaz op ewéi Prouwen, déi méi wäit vum Schwellwäert ewech leien. Besonnesch fällt d'Testgenauegkeet ëm den Nullgrenzwäert tëschent engem MPI vun $> -0,05$ an $< 0,05$, och Grenzberäich genannt, ënner 90 %. Beispill: Bei engem MPI vun 0,04 besteet eng Sécherheet vu 86 %, datt d'MP-Resultat am positive Beräich läit (nidderege Risiko) an eng Warscheinlechkeet vu 14 %, datt en am negative Beräich (héije Risiko) läit. Et ass wichteg, ze beuechten, datt Prouwe mat MPI-Wäerter baussent dem Grenzberäich eng duerchschnëttlech Genauegkeet vun > 99 % opweisen.

Leeschtungseegenschaften

Déi fir MammaPrint ënnersicht Leeschtungseegenschaften ëmfaassen: Präzisioun, Reproduzéierbarkeet, Grenzwäert, Empfindlechkeet, Spezifitéit, Erkennungs- a Genauegkeetslimitt.

MammaPrint

Analytesch Leeschtung

D'Präzisioun a Widderhuelbarkeet vu MammaPrint gouf an enger onofhängeger laboratoireiwwergräifender Studie an de béide CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment)-zertifizéierte Laboratoirë vun Agendia an Holland an an den USA bewäert. ⁽³⁾

Baséiert op der analytescher Leeschtung vu MammaPrint bedréit d'Genauegkeet vun der Klassifizierung als héijen oder nidderege Risiko 97,3 %, mat enger Widderhuelbarkeet vun der Miessung vu 97,8 %. ⁽³⁾ D'Reproduzéierbarkeet gouf an iwwer 300 Kontrollprouwe gemooss a louch bei 99 %. ⁽⁴⁾ D'Leeschtungseegenschafte baséieren op den ënnen opgelëschte Studien a wëssenschaftleche Verëffentlechungen.

Klinesch Validatioun

D'Resultater baséieren op virdru verëffentlechten Date fir de molekulare Prognosprofil⁽¹⁾ mat 70 Gene bei Broschttumoren. Patientinne mat engem gudden Therapieerfolleg ginn als nidderege Risiko (d. h., keng Fernmetastase bannent op d'mannst 5 Joer) agestuuft. Patientinne mat engem méi schlechten Therapieerfolleg ginn als héije Risiko (d. h., méi grouss Warscheinlechkeet vu Fernmetastase bannent 5 Joer) agestuuft. Den numeeresche MammaPrint-Index-Wäert gëtt bereetgestallt.

MammaPrint gouf ënner Benotzung vun adjuvant-onbehandelten, Lymphknuet-negativen, haaptsächlech europäesche Patientinnen entwéckelt, fir d'Biologie vum primären Tumor an engem Geenexpressionsprofil ze erfassen. ^(1,2) Am Januar 2013 goufen d'5-Joer-Therapieerfolleg-Resultater vun der prospektiver, Beobachtungs-RASTER-Studie verëffentlecht ⁽⁴⁾. Dës Wierkungsanalys war eng „éischt vun hirer Aart“ biomarkerzentriert Studie, an där de MammaPrint-Fresh-Assay bei 427 Broschkriibspatientinnen am Fréistadium am Alter vun 18 – 61 Joer, pT1 a pT2, Lymphknuet-negativ, ER+/-, HER 2 +/- virun der Dokter-Patientin-Entscheidung fir eng adjuvant Therapie duerchgefëiert a bericht gouf. D'Patientinne goufe geméiss de Standardrichtlinne behandelt, woubäi all relevant klimesch-pathologesch Faktoren an de MammaPrint-Signaturresultater berücksichtegt goufen.

Ueschléissend gouf MammaPrint och op FFPE-Gewebe vun de RASTER-Patientinnen duerchgefëiert. D'MammaPrint-Resultater goufen unhand vun 345 gekoppelte frësch an FFPE-RASTER-Prouwe mat 5-Joer-Therapieerfollegdate verglach. Ouni Berücksichtigung vu Kovarianten, déi net Deel vum MammaPrint-Testresultat vun der Patientin waren, huet sech bei Patientinnen, déi vum MammaPrint FFPE als „nidderege Risiko“ agestuuft goufen (71 adjuvant behandelt an 108 net adjuvant behandelt), eng Warscheinlechkeet vun 1,3 % (95 % KI 0 – 3,1) fir eng Kriibszidiv bannent 5 Joer gewisen ⁽⁵⁾.

Bei Patientinnen, déi vum MammaPrint FFPE als „héije Risiko“ agestuuft goufen (145 adjuvant behandelt an 21 net adjuvant behandelt), huet sech eng Warscheinlechkeet vun 11,7 % (95 % KI 6,6 – 16,8) fir eng Kriibszidiv bannent 5 Joer gewisen ⁽⁵⁾.

MammaPrint gouf a Studië mat iwwer 75.000 Broschkriibspatientinnen onofhängeg validéiert; d'Resultater goufen international a féierende medezineschen a wëssenschaftleche Fachzäitschrëfte mat Peer-Review verëffentlecht. Dobäi huet sech gewisen, datt den Test Informatiounen liwwert, onofhängeg vu klimesch-pathologesche Risikobewäertungen. ⁽⁵⁶⁾

Bestelle vum Test

E Proufentnamkit gëtt vun Ärer Agendia-Kontaktpersoun bereetgestallt. Gitt d'Tumorprouf mam Kit geméiss den Uweisungen op d'Objektdréier oder bereet en FFPE-Block vir. Schéckt Är Bestellung iwwer eisen Onlineportal of, oder andeem Dir den Testufuerderungsformulaire ausfëllt, deen Dir am Proufentnamkit fannt. Detailler dozou fannt Dir an der Gebrauchsanweisung vun dësem Kit.

Wann Dir weider Ënnerstëtzung oder Informatiounen braucht, da kontaktéiert eis wgl. ënner Customerservice@agenda.com oder um +31 (0)20 462 1510.

Referenzen

-
1. Van 't Veer et al. Nature 2002; 415(31): 530 – 536
 2. Van de Vijver et al. New Engl J Med 2002; 347(25): 1999 – 2009
 3. Sapino et al. J Mol Diagnostics 2014; 16: 190 – 197
 4. Drukker et al. Int J Cancer 2013; 133(4): 929 – 936
 5. Beumer et al. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
 6. Piccart et al. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488

Moosnamenempfehlung:

Mellt dem Hiersteller an den zoustännegen Autoritéite vum Memberstaat all schwéier Virfäll am Zesammenhang mam MammaPrint FFPE. Den Hiersteller mellt de schwéiere Virfall den zoustännegen Autoritéite vum Memberstaat, an deem den Benotzer/d'Patientin niddergelooss ass.

Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

Akkreditierungszertifikater: Agendia Inc.:
05D1089250

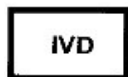
Hierstellungsinformationen



Agendia NV
Radarweg 60
1043 NT Amsterdam, Holland
Telefon: +31 (0)20 462 1510
E-Mail: customerservice@agendia.com

Adress vum Diagnosservicelaboratoire vun Agendia
Agendia Inc.:
22 Morgan,
Irvine, CA 92618, USA
Telefon: +1 888 321 2732
Fax: +1 866 756 7548
www.agendia.com

Basis-UDI-DI: 0850024841MammaprintK9



© 2021 Agendia NV. All Rechter virbehalen. Agendia, den Agendia-Logo a BluePrint si registréiert Markenzeche vum Agendia NV.

M-ROW-387-V1

Ausstellungsdatum: 03Nov2022

Ännerungen un der viregter Versioun

Éischtverëffentlechung – xx-xxx-2021