

Gebruiksaanwijzing - MammaPrint FFPE Microarray

Inleiding

De MammaPrint-test is een genexpressieprofiel om de klinische uitkomst van borstkankerpatiënten te voorspellen. Hij werd ontwikkeld vanuit de gedachte dat de natuurlijke geschiedenis van een tumor wordt bepaald door de onderliggende regulerende gen-paden; bijgevolg kunnen genexpressieprofielen, naast de standaard klinische pathologie, de prognose en de respons op behandeling nauwkeuriger voorspellen.

Met behulp van een onbevooroordeelde benadering werd de MammaPrint genesignatuur bepaald door een genoombrede analyse van 25.000 genen in monsters van onbehandelde primaire borsttumoren uit te voeren en de genactiviteitsprofielen van patiënten bij wie binnen 5 jaar geen afstandsmetastase optrad, te vergelijken met die van patiënten bij wie dit wel het geval was. Dit resulteerde in een 70-genenprofiel dat onderscheid kon maken tussen patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van metastasen en patiënten bij wie het risico op afstandsmetastasen op lange termijn zo laag was dat een systemische behandeling weinig tot geen absoluut klinisch voordeel zou opleveren. ^(1,2)

Risico op recidief - De MammaPrint-test analyseert de expressie van 70 specifieke genen in een weefselmonster door RNA geïsoleerd uit borsttumormonsters op speciale microarrayplaatjes aan te brengen. Het expressieprofiel wordt vervolgens gebruikt in een bedrijfseigen algoritme om de patiënt categorisch te classificeren als een patiënt met een hoog of laag risico op terugkeer van borstkanker.

Beoogd gebruik

MammaPrint® FFPE is een kwalitatieve, niet-geautomatiseerde in vitro diagnostische test, uitgevoerd in het speciale laboratorium van Agendia (Agendia's Diagnostic Service Laboratory), die gebruik maakt van het genexpressieprofiel verkregen uit in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde (FFPE) weefselmonsters van borstkanker om het risico van een patiënt op afstandsmetastase binnen 5 jaar te beoordelen.

De test wordt uitgevoerd bij vrouwelijke borstkankerpatiënten met ziekte in stadium I of stadium II die lymfekliernegatief zijn of lymfeklierpositief met maximaal 3 positieve lymfeklieren, met een tumorgrootte kleiner dan of gelijk aan 5,0 cm, en bij patiënten met de ziekte in stadium III. Het resultaat van de MammaPrint® FFPE is uitsluitend bedoeld voor gebruik door artsen als prognostische marker, samen met andere klinisch-pathologische factoren.

Beoogde gebruiker

Het is de bedoeling dat de MammaPrint FFPE microarray wordt aangevraagd door een zorgverlener van de borstkankerpatiënt. Door de MammaPrint FFPE microarray te bestellen, verzoekt de zorgverlener Agendia om zijn monster te testen in Agendia's Diagnostic Service Laboratory.

Testprincipe

De analyse is gebaseerd op verschillende niet-geautomatiseerde processen: isolatie van RNA uit FFPE-weefselcoupes van borstkanker; reverse-transcriptie van RNA resulterend in cDNA; amplificatie en labeling van het cDNA; hybridisatie van het geamplificeerde en gelabelde cDNA op de diagnostische microarray; wassen en

scannen van de diagnostische microarray en gegevensvastlegging (kenmerkbevestiging); berekening en bepaling van het risico op recidief (MammaPrint).

De MammaPrint-analyse is bedoeld om de activiteit van specifieke genen in een weefselmonster te bepalen. Het resultaat is een expressieprofiel, of 'vingerafdruk', van het monster. Aan de hand van dit expressieprofiel wordt de MammaPrint-index berekend en het moleculaire prognoseprofiel van het monster bepaald (laag risico, hoog risico).

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

De patiëntidentificatie op het aanvraagformulier moet correct overeenkomen met de identificatie van het monster in het LIMS-systeem, dat een interne identificatiecode creëert die in het laboratoriumproces correct aan het monster moet worden gekoppeld.

Vul het testaanvraagformulier in met de juiste informatie.

Het voor de MammaPrint-test geselecteerde monster moet overeenkomen met de kenmerken van de beoogde gebruikspopulatie, zoals, maar niet beperkt tot, borstkanker bij vrouwen, in een vroeg stadium en met een tumorcelpercentage van ten minste 30%.

De uitslagen van MammaPrint kunnen door artsen worden gebruikt als prognostische marker naast de standaard klinisch-pathologische factoren. De test is niet bedoeld om de uitkomst van een ziekte te bepalen, of om de reactie van een individuele patiënt op een behandeling te suggereren of af te leiden.

Een MammaPrint Laag Risico-uitslag garandeert niet dat een recidief op afstand zich binnen vijf jaar niet zal voordoen, net zo min als een Hoog Risico-uitslag garandeert dat een recidief op afstand zal optreden. De testuitslagen moeten worden gebruikt in combinatie met klinisch-pathologische factoren.

Procedure

a) Selectie van patiënten

Patiënten komen in aanmerking als ze vrouw zijn en de diagnose borstkanker in stadium I, stadium II of stadium III, lymfekliernegatief en lymfeklierpositief (maximaal 3 positieve lymfeklieren) hebben, met een tumorgrootte van $\leq 5,0$ cm, onafhankelijk van de oestrogenreceptorstatus (ER+/-).

b) Monsterafname, -registratie en -verzending.

De voorwaarden voor het verzamelen, behandelen en prepareren van het monster worden via de gebruiksaanwijzing (IFU) aan de klant meegedeeld: M-ROW067. Deze kit bevat het volgende:

- 10 Objectglasjes
- 2 Houders voor vijf objectglasjes
- Kleine en grote plastic zak met ziplock
- Instructies voor monsterafname
- Testaanvraagformulier
- Etiketvel met barcode-etiketten
- Verzendmaterialen

De registratie van het monster wordt in gang gezet door middel van een kennisgeving van de opdrachtgevende zorgverlener. Deze melding (via het testaanvraagformulier, TRF) kan plaatsvinden via de online klantenportal of een ander communicatiekanaal waar Agendia alle gerelateerde monster- en patiëntinformatie registreert. Een TRF mag slechts voor één patiënt per keer worden gebruikt. Het monster wordt door de aanvragende zorgverlener rechtstreeks naar Agendia's Diagnostic Service Laboratory verzonden, bij omgevingstemperatuur, gebruikmakend van het bijgeleverde materiaal voor verzending per koerier.

c) Monsteranalyse bij Agendia

Er wordt gebruik gemaakt van FFPE-weefselcoupes, hetzij door de klant geleverd op objectglasjes, hetzij geprepareerd van FFPE-tumorblokken, met behulp van een standaard microtoom. Totaal RNA wordt uit de weefselcoupes geëxtraheerd met behulp van een standaard in de handel verkrijgbare isolatiekit. Het RNA-monster wordt gezuiverd, geamplificeerd en gelabeld met een fluorescerende cyanine-CTP/dUTP-kleurstof.

Het RNA/cDNA-monster wordt gehybridiseerd op een speciaal ontworpen diagnostische microarray (8-pack, Agilent Technologies). Een Agilent-microarray scanner wordt gebruikt voor het scannen van de diagnostische microarray en het resultaat is een scanbestand (TIFF). Dit bestand wordt gebruikt door de Agilent Feature Extraction Software. De Feature Extraction Software analyseert het scanbestand (TIFF) door de relatieve fluorescentie-intensiteit van de afzonderlijke kenmerken te bepalen ten opzichte van het ontwerpbestand van de diagnostische microarray-chip als sjabloon, om controlekenmerken, normaliseringskenmerken en reportergerkenmerken te identificeren. De fluorescentie-intensiteit van de kenmerken is een maat voor de expressie van bepaalde genen.

d) Gegevensanalyse

De gegevensanalyse wordt uitgevoerd volgens het MammaPrint-algoritme, dat de MammaPrint-index en het moleculaire prognoseprofiel van het monster bepaalt (laag risico, hoog risico). Monsters met een MammaPrint-indexwaarde groter dan 0 worden geclassificeerd als laag risico, en monsters met een waarde kleiner dan of gelijk aan 0 worden geclassificeerd als hoog risico.

De MammaPrint-index van een monster kan vallen binnen een vooraf bepaald gebied rond de classificatiedrempel tussen een MPI van $> -0,05$ en $< 0,05$, waarbij het resultaat van de MammaPrint $< 90\%$ classificatienauwkeurigheid heeft, maar niet minder dan 50% (d.w.z. een grenswaardemonster).

Er worden uitgebreide kwaliteitscontroles (> 25) uitgevoerd om een correct analyseresultaat te garanderen. De kwaliteitscontroles worden samen met de uitslag intern beoordeeld en goedgekeurd door de directeur van het laboratorium.

e) Rapportage

De aanvragende zorgverlener ontvangt een patiëntenrapport en een samenvatting van de resultaten voor elke bestelde MammaPrint FFPE microarray-test. Met betrekking tot persoonsgegevens van patiënten verwijzen we u naar onze voorwaarden voor gegevensverwerking in het Privacybeleid van Agendia.

Beperkingen van de procedure

MammaPrint is uitsluitend gevalideerd voor gebruik met tumorweefsel van vrouwelijke borstkanker. Testen van andere soorten monsters kunnen onjuiste of geen resultaten opleveren. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van de juiste procedures voor monsterafname en vervoer.

MammaPrint is specifiek gevalideerd voor de tumortypen invasief ductaal carcinoom of lobulair carcinoom. Het testen van andere soorten monsters (bijv. lymfeklieren) is niet beoordeeld.

Verwachte waarden

De uitslag van de MammaPrint is binair en wordt gecategoriseerd als 'laag risico' of 'hoog risico' op recidief. Het prognostische profiel van een monster wordt bepaald door de MammaPrint Index (MPI) te berekenen op een schaal van -1.000 tot +1.000.

Net als elke andere test heeft ook onze test een vastgestelde classificatiedrempel. Voor MammaPrint is de drempel voor laag en hoog risico op nul gesteld om de hoogst mogelijke gevoeligheid te bereiken, en worden waarden $>0,000$ geclassificeerd als laag risico, en waarden $\leq 0,000$ als hoog risico. De algehele gemiddelde nauwkeurigheid van MPI is 98,5%, waarbij de scores $< 0,1685$ of $>0,168$ een nauwkeurigheid van $>99\%$ hebben.

'Borderline' MPI-waarden (grenswaarden)

Hoewel de technische nauwkeurigheid van MammaPrint zeer hoog is, hebben monsters met een MPI-waarde zeer dicht bij de nul drempel een iets lager nauwkeurigheidspercentage dan monsters die verder van de drempel af liggen. Met name rond de nul drempel, tussen een MPI van $> -0,05$ en $<0,05$, ook wel het 'grensgebied' (*borderline region*) genoemd, daalt de testnauwkeurigheid tot onder de 90%. Bijvoorbeeld, bij een MPI van 0,04 is er 86% zekerheid dat de MP-uitslag in het positieve bereik ligt (laag risico), en 14% kans dat deze in het negatieve bereik ligt (hoog risico). Het is belangrijk op te merken dat monsters met MPI-waarden buiten het 'grensgebied' een gemiddelde nauwkeurigheid van $> 99\%$ hebben.

Prestatiekenmerken

De voor MammaPrint onderzochte prestatiekenmerken zijn: precisie, reproduceerbaarheid, drempelwaarde, gevoeligheid, specificiteit, detectiegrens en nauwkeurigheid.

MammaPrint

Analytische prestaties

De precisie en de herhaalbaarheid van MammaPrint werden beoordeeld in een onafhankelijk interlaboratoriumonderzoek in de twee laboratoria van Agendia die gecertificeerd zijn volgens de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) in Nederland en de VS. ⁽³⁾

Op basis van de analytische prestaties van MammaPrint bedraagt de nauwkeurigheid van de classificatie van een monster als hoog of laag risico 97,3%, met een herhaalbaarheid van de meting van 97,8%. ⁽³⁾ De reproduceerbaarheid werd gemeten bij meer dan 300 controlemonsters en bleek 99% te bedragen. ⁽⁴⁾ De prestatiekenmerken zijn gebaseerd op de hieronder vermelde onderzoeken en documenten.

Klinische validatie

De resultaten zijn gebaseerd op eerder gepubliceerde gegevens voor het 70-genen moleculaire prognoseprofiel⁽¹⁾ bij borsttumoren. Patiënten met een goede uitslag krijgen de classificatie laag risico (d.w.z. geen afstandsmetastasen binnen ten minste 5 jaar). Patiënten met een slechtere uitslag krijgen de classificatie hoog risico (d.w.z. met een grotere kans op afstandsmetastasen binnen 5 jaar). De numerieke MammaPrint Index-waarde wordt verstrekt.

MammaPrint werd ontwikkeld met gebruikmaking van adjuvante onbehandelde, lymfekliernegatieve, hoofdzakelijk Europese patiënten om de biologie van de primaire tumor vast te leggen in een genexpressieprofiel. ^(1,2) In januari 2013 werden de vijfjaarsuitkomsten van het prospectieve, observationele RASTER-onderzoek gepubliceerd ⁽⁴⁾. Deze impactstudie was een biomarker-centrisch onderzoek - een 'eerste in zijn soort' - waarin de MammaPrint Fresh assay werd uitgevoerd en gerapporteerd bij 427 patiënten met een vroeg stadium van borstkanker van 18-61 jaar, pT1 en pT2, lymfekliernegatief, ER+/-, HER 2 +/- voorafgaand aan de gezamenlijke beslissing van arts en patiënt inzake adjuvante therapie. De patiënten werden behandeld volgens de richtlijnen voor standaardpraktijken, rekening houdend met alle relevante klinisch-pathologische factoren en de resultaten van de MammaPrint-handtekening.

Vervolgens werd MammaPrint ook uitgevoerd op FFPE-weefsel van de RASTER-patiënten. De resultaten van MammaPrint werden vergeleken aan de hand van 345 gepaarde verse en FFPE RASTER-monsters met vijfjaarsuitkomsten. Zonder rekening te houden met andere covariaten dan het resultaat van de MammaPrint-test van de patiënt, vertoonden patiënten die door de MammaPrint FFPE als 'laag risico' werden geclassificeerd (71 adjuvant behandeld en 108 niet adjuvant behandeld), een kans van 1,3% (95% CI 0 - 3,1) op terugkeer van de kanker binnen 5 jaar⁽⁵⁾.

Patiënten die door de MammaPrint FFPE als 'hoog risico' werden geclassificeerd (145 adjuvant behandeld en 21 niet adjuvant behandeld), vertoonden een kans van 11,7% (95% CI 6,6 - 16,8) op terugkeer van de kanker binnen 5 jaar⁽⁵⁾.

MammaPrint is onafhankelijk gevalideerd in onderzoeken onder meer dan 75.000 borstkankerpatiënten met resultaten die internationaal zijn gepubliceerd in toonaangevende peer-reviewed medische en wetenschappelijke tijdschriften en waarvan is aangetoond dat ze informatie verschaffen die onafhankelijk is van de klinisch-pathologische risicobeoordeling ^(5,6).

Testen bestellen

Uw Agendia-contactpersoon zal u een monsterafnamekit verstrekken. Gebruik de kit en breng het tumormonster volgens de instructies aan op de objectglaasjes, of prepareer een FFPE-blok. Plaats uw bestelling via onze onlineportal of door het testaanvraagformulier in te vullen dat bij de monsterafnamekit zit. Details zijn te vinden in de gebruiksaanwijzing (IFU) van deze kit.

Indien u aanvullende ondersteuning of informatie wenst, neem dan contact met ons op via Customerservice@agendia.com of +31 (0)20 462 1510.

Literatuurverwijzing

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. Beumer et al. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
5. Drukker et al. Int J Cancer 2013; 133(4): 929-936

6. Piccart et al. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488

Adviserende kennisgeving:

Meld elk ernstig incident in verband met MammaPrint FFPE aan de fabrikant en aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat. De fabrikant zal het ernstige incident melden aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gebruiker/patiënt gevestigd is.

Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

Accreditatiecertificaten:

Agendia, Inc.: 05D1089250

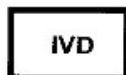
Productie-informatie



Agendia NV
Radarweg 60
1043 NT Amsterdam, Nederland
Telefoon: +31 (0)20 462 1510
e-mail: customerservice@agendia.com

Agendia's Diagnostic Service Laboratory adres
Agendia, Inc.:
22 Morgan,
Irvine, CA 92618, VS
Telefoon: +1 888 321 2732
Fax: +1 866 756 7548
www.agendia.com

Basic UDI-DI: 0850024841MammaPrintK9



© 2021 Agendia, NV. Alle rechten voorbehouden. Agendia, het Agendia-logo en MammaPrint zijn geregistreerde handelsmerken van Agendia, NV.

M-ROW-387-V1

Datum van uitgifte: 03Nov2022

Wijzigingen ten opzichte van de vorige versie

Eerste uitgave – xx-xxx-2021