

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'natiierlech Krankegeschicht vun engem Tumor vu sengen zugrund leiende regulatoresche Geenbunne bestëmmt gëtt; dohier kënnen Geenexpressiounsprofiler niewent der klinescher Standardpathologie d'Prognos an d'Usprächen 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 Broschtumorproouwen 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 Patiente mat engem héije Risiko fir d'Entwécklung vu Metastase vun deenen ënnerscheede konnt, deenen hire Laangzäit-Fernmetastaserisiko niddereg genuch war, datt eng systeemesch Therapie e gerénges bis keen absolute klineschen Notzen brénge géif. ^(1,2)

Rezidivrisiko – De MammaPrint-Test analyséiert d'Expressioun vu 70 spezifesch Geenen an enger Geweebeprouf, andeem aus Broschtumorproouwen 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.

MammaPrint liwwert prognostesch Informatiounen iwwer de Risiko vu Fernmetastase bei der Patientin an d'Previsioun vum Ausmooss vum systeemeschen therapeutischen Notzen, fir Behandlungsentscheedunge bei Patientinne mat Broschkriibs ze treffen.

D'MammaPrint-Geene moossen d'Eegenaarte vun der méistufeger Entwécklung vu Broschkriibszelle fir ze iwwerliewen, ze wucheren, sech ze verbreedden an ze metastaséieren, wéi et als Eegenaart vu Kriibs entdeckt gouf⁽³⁾.

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 Tumorgreissst vun héchstens 5,0 cm sinn, a fir Patientinne mat Erkrankungen am Stadium III. D'MammaPrint®-FFPE-Resultat ass niewent anere klinesch-pathologesche Faktoren fir d'Benotzung duerch Doktere gekennzeechent a sollt entsprechend interpretéiert ginn.

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 Gesondheetsdéngschtleeschter Agendia op, den Test am Diagnosservicelaboratoire vun Agendia op senger Prouf duerchzefëieren.

Testprinzip

D'Analys baséiert op verschidde net-automatiséierte Prozesser: Isolatioun vun RNS aus FFPE-Broschkriibsgeweebeschnëtter; ëmgekéiert Transkriptioun vun RNS, déi zu cDNS féiert; Amplifikatioun a Markéierung vun der cDNS; Hybridiséierung vun der amplifizierter a markéierter cDNS op den diagnostesche Microarray; Wäschen a Scanne vum diagnostesche Microarray an Datenerfaassung (Eigenschaftsextraktioun); 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 Expressiounsprofil oder „Fangerofdrock“ vun der Prouf. Unhand vun dësem Expressiounsprofil gëtt de MammaPrint-Index berechent an de molekulare Profil vun der Prouf bestëmmt (nidderege Risiko, héije Risiko).

Warnhiweiser a Virsichtsmoossnamen

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

Fëllt den Testufuerderungsformulaire mat den entsprechehenden Informatiounen aus.

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

MammaPrint-Resultater ginn zousätzlech zu den übleche klinesch-pathologesche Faktore fir d'Benotzung duerch Dokter als Molekularprofil gekennzeechent. Den Test ass net dozou bestëmmt, den Ausgang vum Leiden ze bestëmmen.

E MammaPrint-Resultat mat nidderegem Risiko garantéiert net, datt et bannent fënnf Joer net zu enger Fernrezidiv kënnt. Genesou 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 Knet) 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'Gebrauchsweisung matgedeelt: MKT-067. 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 Gesondheitsdénigschtleeschter 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 eenzelen Patient geduecht. D'Prouf gëtt direkt mat de bereetgestallten Transportmaterialie vum bestellende Gesondheitsdénigschtleeschter 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-Tumorblick mat engem Standardmikrotom hiergestallt ginn. D'Gesamt-RNS gëtt mat engem handelsüublechen Isolatiounskit aus de Gewebeschnëtter extraéiert. D'RNS-Prouf gëtt gereengegt, 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 geméiss dem MammaPrint-Algorithmus, deem de MammaPrint-Index berechent an de Molekularprofil 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 tëschen engem MPI vun $> -0,05$ an $< 0,05$ leien, an deem d'MammaPrint-Resultat eng Klassifizierungsgenaugeekheet 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 ufuerderenden Dokter kritt fir jiddwer bestellte MammaPrint-FFPE-Microarray-Test e Patientebereicht esouwéi eng Resultatiwwersicht. Beuecht am Zesammenhang mat perséinlechen Date vu Patiente wgl. eis Dateveraarbechtungsbedéngungen an der Dateschutzklärung 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 Molekularprofil vun enger Prouf gëtt duerch Berechnung vum MammaPrint-Index (MPI) op enger Skala vu -1000 bis +1000 bestëmmt.

Wéi bei all anerem Test huet och eisen Test eng festgeluecht Klassifizierungsschwell. Fir MammaPrint gouf de Schwellewäert 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 Schwellewäert 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 Leeschtungseegenaarten ëmfaassen: Präzisioun a Reproduzéierbarkeet, mellflichtege Beräich a Klassifizierungsschwell, analytesch Spezifitéit an Noweisgrenz.

Analytesch Leeschtung

D'Iwwereneestëmmung vu de Resultater aus frëschem an FFPE-Gewebe gouf an zwou Studie bewäert, an deene se 91,5 % (n = 221) a 94,3 % (n = 345) bedroen hunn, ouni datt d'MammaPrint-Resultater tëschent béide Gewebetyppe verzerrt waren. MammaPrint ass och tëschent verschiddeenen Isolatioune stabil, bei deene kee signifikanten Ënnerscheid beobacht gouf ($p = 0,994/p = 0,290$), verschiddeene Standuerter a verschiddeene Scanneren a weist eng héich Präzisioun (97,3 %), Reproduzéierbarkeet (96 %) a Widderhuelbarkeet (97,8 %)⁽⁴⁾ op. Zousätzlech gouf fir den FG-Beräich keen Ënnerscheid tëschent de Resultater vu widderhollen RNS-Isolatioune an d'Präzisioun (98,47 %), Reproduzéierbarkeet (97,73 %) a Widderhuelbarkeet (98,74 %) an der Iwwereneestëmmung tëschent 8pack- an FG-Beräichresultater vun zwee getrennte Beräicher mat 98,52 % (n = 135) a 94,27 % (n = 698) festgestallt.

De mellflichtege Beräich vum MammaPrint-Index ass op Wäerter vu -1,00 bis +1,00 an d'MammaPrint-Index(MPI)-Klassifizierungsschwell ass op +0,0 festgeluecht. MPIn enner a gläich 0,0 ginn als héije Risiko bestëmmt, MPIn iwwer 0,0 als nidderege Risiko^(1, 2, 4).

Et gouf eng Interferenzstudie am Full Genome Array (FG-Beräich) duerchgefëiert fir festzustellen, ob véier relevant Substanzen d'MammaPrint-FFPE-Resultater beanträchtegen. D'Resultater weisen, datt d'DNS-Kontaminatioun bis zu 2,5 Mol esou héich war wéi d'Hannergrondwäerter a Proteinspëtze während der RNS-Isolatioun an och datt den Transport vun Ethanol an AMPure-XP-Pärelle während der cDNS-Rengung keen Afloss op d'MammaPrint-Resultater haten. Insgesamt hu stéierend Gewebekomponente keen Afloss op de MammaPrint-Index, well déi ursprénglech Tumorserie fir Broschkriibsprouwe representativ waren an och hei déi aner Gewebekomponenten zoufälleg verdeelt waren an net mat engem Krankheitsverlaf am Zesammenhang stoungen⁽¹⁾.

Fir d'Noweisen ze beurteilen, goufen d'MammaPrint-FFPE-Resultater iwwer déi verschidde Verdënnunge verglach an hu ganz stabil Resultater gewisen, esouguer bei ganz geréngen cDNS-Agaben am Dateberäich. Baséierend op de Resultater läit d'Noweisen fir d'cDNS-Agab bei 900 ng. Doriwwer eraus gouf d'LoD fir RNS-Agaben, déi aus enger separater Studie ofgeleet gouf, mat 8,24 ng ermëttelt.

Klinesch Validatioun

D'Resultater baséieren op virdu verëffentlichten Date fir de Molekularprofil⁽¹⁾ mat 70 Geene bei Broschtumoren. Patientinne mat engem gudden Therapieerfolg ginn als nidderege Risiko (d. h., keng Fernmetastase bannent op d'mannst 5 Joer) agestuufft. Patientinne mat engem méi schlechten Therapieerfolg ginn als héije Risiko (d. h., méi grouss Warscheinlechkeet vu Fernmetastase bannent 5 Joer) agestuufft. Den numeeresche MammaPrint-Index-Wäert gëtt bereetgestallt.

MammaPrint gouf enner Benotzung vun adjuvant-onbehandelten, Lymphknet-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-Therapieerfolg-Resultater vun der prospektiver, Beobachtungs-RASTER-Studie verëffentlecht ⁽⁴⁾. Dës Auswirkungsstudie war eng „éischt vun hirer Aart“ biomarkerzentréiert Studie, an där de MammaPrint-Fresh-Assay duerchgefëiert a bei 427 Broschkriibspatientinnen am Fréistadium am Alter vun 18 – 61 Joer, pT1 a pT2, Lymphknet-negativ, ER+/-, HER 2 +/- virun der Dokter-Patientin-Entscheidung fir eng adjuvant Therapie bericht gouf. D'Patientinne goufe geméiss de Standardrichtlinie behandelt, woubäi all relevant klinesch-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-Therapieerfolgdate 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“ agestuufft 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⁽⁶⁾.

Bei Patientinnen, déi vum MammaPrint FFPE als „héije Risiko“ agestuufft 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⁽⁶⁾.

MammaPrint gouf a Studie mat iwwer 75 000 Broschkriibspatientinnen onofhängeg validéiert, woubäi d'Resultater a féierenden, vu Fachleit iwwerpréifte medezineschen a wëssenschaftleche Fachzäitschrëfte weltwäit verëffentlecht goufen an déi erwisenermoossen Informatiounen onofhängeg vun der klinesch-pathologescher Risikobewäertung bereetstellen.^(6,7).

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 ausfüllt, deen Dir am Proufentnamkit fannt. Detailer dozou fannt Dir an der Gebrauchsanweisung vun dësem Kit.

Wann Dir weider Ënnerstëtzung oder Informatiounen braucht, da kontaktéiert eis wgl. ënner Customerservice@agendia.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. Haan et. Al. Genes Chromosomes Cancer 2021; (61):148-160
4. Sapino et al. J Mol Diagnostics 2014; 16: 190 – 197
5. Drukker et al. Int J Cancer 2013; 133(4): 929 – 936
6. Beumer et al. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
7. Piccart et al. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488

Moosnamenempfehlung:

Mellt dem Hiersteller an den zoustännegen Autoritéite vum Memberstaat all schwéier Virfäll am Zesummenhang 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

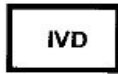
Hierstellungsinformatiounen



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 MammaPrint si registréiert Markenzeche vun Agendia NV.

MKT-517-V2

Ausstellungsdatum: Februar 2025

Ännerungen un der viregter Versioun

Versioun 2 – Erweiterung vum Benotzungszweck, Aktualiséierung vun der analytescher Leeschtung, Referenzofschneëtt, Warnhiweis a Virsiichtsmoosnamen

Éischtverëffentlechung – 3. November 2022