A Sysmex Group Company

CytoCell

Bruksanvisning (IFU)

REF: CE-LPH 011-S / CE-LPH 011

ATM Deletion Probe

CE IVD
2797

KUN TIL BRUK AV FAGFOLK

ogt.com/IFU

Du finner mer informasjon og andre språk på ogt.com/IFU

Tiltenkt formål
CytoCell® ATM Deletion Probe er en kvalitativ, ikke-automatisert FISH-test (fluorescens *in situ* hybridisering) som brukes til påvisning av kromosomal delesjon i 11q22.3-området på kromosom 11 hos pasienter med bekreftet eller mistenkt kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Det benyttes suspensjoner av fikserte, hematologisk deriverte celler i Carnoys oppløsning (3:1 metanol/eddiksyre).

Indikasjoner for bruk
Dette utstyret er designet for bruk i tillegg til andre kliniske og histopatologiske tester som foretas under godkjent diagnostisk og klinisk behandling, der kunnskap om *ATM*-delesjon vil være viktig for den kliniske behandlingen.

Begrensninger
Dette utstyret er designet for påvisning av genomiske tap som er større enn området som dekkes av den røde klonen i dette probesettet, som omfatter *ATM*-området. Det er mulig at genomiske tap utenfor dette området, eller delvis tap av dette området, ikke blir påvist med dette utstyret.
Dette utstyret er ikke ment for: bruk til frittstående diagnostisering, bruk til følgediagnostikk, prenatal testing, populasjonsbasert screening, testing i pasientnære omgivelser, eller selvtesting.
Dette utstyret er ikke validert for prøvetyper, sykdomstyper eller formål utenom det som er angitt i tiltenkt bruk.
Det er ment som et supplement til andre diagnostiske laboratorietester, og behandling skal ikke igangsettes kun på bakgrunn av FISH-resultatet.
Rapportering og tolking av FISH-resultater skal utføres av kvalifisert personell, i samsvar med standarder for profesjonell praksis, og andre relevante testresultater og klinisk og diagnostisk informasjon skal tas i betraktning.
Dette utstyret er kun beregnet for profesjonell laboratoriebruk.
Dersom protokollen ikke følges, kan det påvirke testen og føre til falskt positivt/negativt resultat.

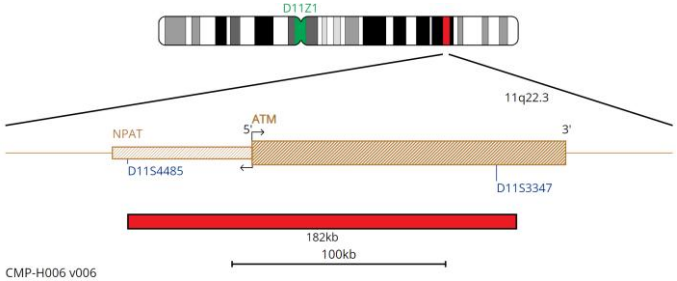
Prinsippene bak testen
Fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) er en teknikk som gjør det mulig å påvise DNA-sekvenser på kromosomer i metafase eller kjerner i interfase ved hjelp av fikserte cytogenetiske prøver. Teknikken innebærer bruk av DNA-prober som hybridiserer hele kromosomer eller unike sekvenser, og er effektiv som supplement til cytogenetisk G-båndsanalyse. Denne teknikken kan nå brukes som et viktig verktøy for analysering av prenatale og hematologiske kromosomer og kromosomer i solide tumorer. Etter fiksering og denaturering er mål-DNA tilgjengelig for sammenkobling med en fluorescens-merket DNA-probe som er denaturert på lignende måte og som har en komplementær sekvens. Etter hybridisering blir ubundet og ikke spesifikt bundet DNA-probe fjernet, og DNA-et blir kontrafarget for visualisering. Fluorescensmikroskopi gjør det da mulig å visualisere den hybridiserte proben på målmaterialet.

Probeinformasjon
Proteinkinase *ATM*-genet (*genet for ATM serin/treoninkinase*) på 11q22.3, er ofte deletert ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) av B-celle-type. *ATM* er et viktig kontrollgen som er involvert i reparasjon av celleskade. Det har som funksjon å evaluere nivået av DNA-skade i cellen og å forsøke å reparere skaden ved fosforylering av nøkkelsubstrater som er involvert i den signalveien som er en respons på DNA-skade[1].

B-KLL er den vanligste typen leukemi hos voksne. Forløpet kan variere fra svært langsom til rask sykdomsprogresjon. På grunn av den lave mitoseaktiviteten i leukemiceller *in vitro* blir klonale kromosomavvik i 40 %–50 %[2] av tilfellene påvist ved konvensjonell cytogenetikk ved bruk av B-celle-mitogener, mens FISH-analyse brukes for å identifisere kromosomavvik hos cirka 80 %[2] av pasientene med B-KLL. Screening for delesjoner av *ATM* og/eller *TP53* er svært viktig for å kunne informere pasienter med B-KLL om behandlingsmulighetene, siden delesjoner av *TP53* og *ATM* innebærer dårligere prognose ved denne sykdommene[4]. Bruk av FISH har derfor vist seg å være et effektivt verktøy for både diagnostisering og behandling av pasienter med B-KLL[2,3,4].

Analyse av *ATM/TP53*-interaksjonen ved B-KLL har vist at *TP53* og *ATM* spiller en viktig rolle for proliferasjonen av lymfekreft[1]. Det er vist at *ATM* forsterker fosforyleringen av *TP53* dersom skaden er så stor at cellen må ødelegges ved apoptose (som medieres av *TP53*). Delesjon av *ATM* fjerner denne kontrollpunkt-aktiviteten og aktiverer derved *TP53*. Det blir derfor ikke gjort noe forsøk på apoptose eller reparasjon av skadede celler, til tross for tilstedeværelsen av *TP53*. I fravær av *ATM* kan skadede celler fortsette proliferasjonen[5].

Probespesifikasjon
ATM, 11q22.3, Rød
D11Z1, 11p11.11-q11, Grønn



ATM-proben er 182 kb, rødmerket og dekker telomerenden til *NPAT*-genet og centromerenden til *ATM*-genet rett nedenfor D11S3347-markøren. Probeblandingen inneholder også en grønnmerket kontrollprobe for 11-centromeren (D11Z1).

Nødvendig materiell
Probe: 50 µl per ampulle (5 tester) eller 100 µl per ampulle (10 tester)
Probene leveres forhåndsblandet i hybridiseringsløsning (<65 % formamid; <20 mg dekstransulfat; <10 % av 20x natriumklorid/natriumsitrat-oppløsning (SSC)) og er klare til bruk.

Kontrafarging: 150 µl per ampulle (15 tester)
Kontraflekken er DAPI Antifade ES (0,125 µg/ml DAPI (4,6-diamidino-2-fenylindol) i glyserolbasert monteringsmedium).

Advarsler og forsiktighetsregler
1. Til *in vitro* diagnostisk bruk. Kun til profesjonell laboratoriebruk.
2. Probeblandingene inneholder formamid, som er teratogent; unngå hudkontakt og innånding av damp. Utvis forsiktighet ved håndtering; bruk hansker og labfrakk.
3. Utvis forsiktighet ved håndtering av DAPI; bruk hansker og labfrakk.
4. Ikke bruk hvis ampull(en) er skadet, eller hvis innholdet i ampullen er kompromittert på noen måte.
5. Følg lokale deponeringsbestemmelser som gjelder for ditt sted, sammen med anbefalingene i sikkerhetsdatabladet for å bestemme sikker deponering av dette produktet. Dette gjelder også innhold i skadde testsett.
6. Deponer alle brukte reagenser og alle andre kontaminerte engangsmaterialer ved å følge prosedyrer for smittefarlig eller potensielt smittefarlig avfall. Det er ansvaret til ethvert laboratorium å håndtere fast og flytende avfall i henhold til deres natur og grad av farlighet og å behandle og deponere dem (eller få dem behandlet og deponert) i samsvar med gjeldende forskrifter.
7. Brukerne må være i stand til å skille mellom fargene rød, blå og grønn.
8. Dersom de angitte protokollene og reagensene ikke benyttes, kan det påvirke testen og føre til falskt positivt/negativt resultat.
9. Proben skal ikke fortynnes eller blandes med andre prober.
10. Dersom det ikke brukes 10 µl probe under protokolltrinnet med pre-denaturering, kan det påvirke testen og føre til falskt positivt/negativt resultat.
11. Alle produkter bør valideres før bruk.
12. Internkontroll bør utføres ved å bruke upåvirkede cellepopulasjoner i testprøver.

Temperaturdefinisjoner
- -20 °C / Frosset / I fryser: -25 °C til -15 °C
- 37 °C: +37 °C ± 1 °C
- 72 °C: +72 °C ± 1 °C
- 75 °C: +75 °C ± 1 °C
- Romtemperatur (RT): +15 °C til +25 °C

Oppbevaring og håndtering
-15°C / -25°C Settet skal oppbevares mellom -25 ºC og -15 ºC i en fryser og kan oppbevares inntil utløpsdatoen som er oppgitt på settets etikett. Ampullene med probe og kontrafarge må oppbevares mørkt.



FISH-proben, DAPI Antifade ES-kontrafargen og hybridiseringsløsningen forblir stabile gjennom fryse-tine-syklusene som oppleves under normal bruk (hvor én syklus utgjør fjerning av ampullen fra og gjeninnsetting i fryseren)- 5 sykluser for 50 µl (5 tester) ampullen med FISH-probe, 10 sykluser for 100 µl (10 tester) ampuller med FISH-probe, og 15 sykluser for 150 µl (15 tester) ampuller med kontrafarge. Eksponering for lys bør minimeres og unngås der det er mulig. Oppbevar komponentene i den lysbestandige beholderen som følger med. Komponenter som brukes og lagres under andre forhold enn de som er angitt på etiketten, fungerer kanskje ikke som forventet og kan påvirke analyseresultatene negativt. Eksponering for lys og temperaturforandringer må begrenses i størst mulig grad.

Nødvendig utstyr og materialer som ikke medfølger

Det må benyttes kalibrert utstyr:

1. Varmeplate (med fast plate og nøyaktig temperaturkontroll opptil 80 ºC)
2. Kalibrerte mikropipetter med forskjellige tupper og for forskjellige volum i området 1–200 µl
3. Vannbad med nøyaktig temperaturkontroll ved 37 ºC og 72 ºC
4. Mikrosentrifugerør (0,5 ml)
5. Fluorescensmikroskop (se avsnittet Anbefalinger for fluorescensmikro-skopering)
6. Fasekontrastmikroskop
7. Rene Coplin-krukker av plast, keramikk eller varmeresistent glass
8. Pinsett
9. Kalibrert pH-måler (eller strips med pH-indikator som måler pH 6,5–8,0)
10. Fuktekammer
11. Immersjonsolje for fluorescensmikroskopering
12. Benksentrifuge
13. Objektglass for mikroskop
14. 24x24 mm dekkglass
15. Tidtaker
16. 37 ºC inkubator
17. Lim (gummioppløsning)
18. Vortex-blander
19. Graderte sylinderglass
20. Magnetrører
21. Kalibrert termometer

Valgfritt utstyr som ikke medfølger

1. Cytogenetisk tørkekammer

Nødvendige reagenser som ikke medfølger

1. 20x natriumklorid/natriumsitrat-oppløsning (SSC)
2. 100 % etanol
3. Tween-20
4. 1M natriumhydroksid (NaOH)
5. 1M saltsyre (HCl)
6. Renset vann

Anbefalinger ved fluorescensmikroskopering

Bruk en 100-watts kvikksølvlampe eller tilsvarende og planslipte, apokromatiske objektglass 60/63x eller 100x for oljeimmersjon og optisk visualisering. Fluoroforene som benyttes i dette probesettet, eksiterer og emitterer ved følgende bølgelengder:

Fluorofor	Eksitasjon$_{max}$ [nm]	Emisjon$_{max}$ [nm]
Grønt	495	521
Rødt	596	615

Sørg for at mikroskopet har egnede eksitasjons- og emisjonsfiltre som dekker bølgelengdespekteret som er angitt ovenfor. Bruk et trippelt bandpassfilter (DAPI / grønt spektrum / rødt spektrum) eller et dobbelt bandpassfilter (grønt spektrum / rødt spektrum) for optimal simultan visualisering av de grønne og røde fluoroforene.

Sjekk at fluorescensmikroskopet fungerer som det skal før det brukes. Bruk immersjonsolje som er egnet for fluorescensmikroskopering, og som er formulert for «low auto»-fluorescens. Unngå å blande DAPI antifade i immersjonsoljen. Det gjør signalene utydelige. Følg produsentens anbefalinger når det gjelder lampens og filtrenes levetid.

Prøvepreparering

Settet er designet for bruk på hematologiske cellesuspensjoner fiksert i Carnoys fikseringsløsning (3:1 metanol/eddiksyre), som er deriverte i henhold til laboratoriets eller institusjonens retningslinjer. Preparer lufttørkede prøver på objektglass i henhold til standard cytogenetiske prosedyrer. AGT *Cytogenetics Laboratory Manual* inneholder anbefalinger for prøvetaking, dyrking, høsting og prøvepreparering[6].

Tilberedning av oppløsninger

Etanoloppløsninger

Fortynn 100 % etanol med renset vann i følgende forhold, og bland godt:

- 70 % etanol – 7 deler 100 % etanol og 3 deler renset vann
- 85 % etanol – 8,5 deler 100 % etanol og 1,5 deler renset vann

Oppløsningene kan oppbevares i opptil 6 måneder ved romtemperatur i en lufttett beholder.

2xSSC-oppløsning

Fortynn 1 del 20xSSC-oppløsning med 9 deler renset vann, og bland godt. Sjekk pH, og juster til pH 7,0 ved bruk av NaOH eller HCl etter behov. Oppløsningen kan oppbevares i opptil 4 uker ved romtemperatur i en lufttett beholder.

0,4xSSC-oppløsning

Fortynn 1 del 20xSSC-oppløsning med 49 deler renset vann, og bland godt. Sjekk pH, og juster til pH 7,0 ved bruk av NaOH eller HCl etter behov. Oppløsningen kan oppbevares i opptil 4 uker ved romtemperatur i en lufttett beholder.

2xSSC, 0,05 % Tween-20-oppløsning

Fortynn 1 del 20xSSC-oppløsning med 9 deler renset vann. Tilsett 5 µl Tween-20 per 10 ml, og bland godt. Sjekk pH, og juster til pH 7,0 ved bruk av NaOH eller HCl etter behov. Oppløsningen kan oppbevares i opptil 4 uker ved romtemperatur i en lufttett beholder.

FISH-protokoll

(Obs! Pass alltid på at proben og kontrafargen eksponeres minst mulig for laboratoriebelysning).

Prøvepreparering

1. Legg celleprøven på et objektglass av glass. La tørke. (**Valgfritt, hvis du bruker et cytogenetisk tørkekammer**: For optimal prøvepreparering skal kammeret holde omtrent 25 °C og 50 % fuktighet. Dersom et cytogenetisk tørkekammer ikke er tilgjengelig, kan en avtrekkshette være et alternativ).
2. Legg objektglasset i 2xSSC i 2 minutter ved romtemperatur (RT) uten omrøring.
3. Dehydrer i flere etanoloppløsninger (70 %, 85 % og 100 %) ved romtemperatur, 2 minutter i hver oppløsning.
4. La tørke.

Pre-denaturering

5. Ta proben ut av fryseren, og la den nå romtemperatur. Sentrifuger rørene lett før bruk.
6. Bland probeløsningen med en pipette så den blir homogen.
7. Ta ut 10 µl probe per test, og overfør volumet til et mikrosentrifugerør. Sett straks resterende probe tilbake i fryseren.
8. Forhåndsvarm proben og prøvepreparatet til 37 ºC (+/- 1 ºC) på en varmeplate i 5 minutter.
9. Legg 10 µl probeblanding på celleprøven, og legg et dekkglass forsiktig på. Forsegl med lim (gummioppløsning), og la limet tørke helt.

Denaturering

10. Denaturer prøven og proben samtidig ved å varme objektglasset på en varmeplate ved 75 ºC (+/- 1 ºC) i 2 minutter.

Hybridisering

11. Oppbevar objektglasset i en fuktig, lystett beholder ved 37 ºC (+/- 1 ºC) over natten.

Vasking etter hybridisering

12. Ta DAPI ut fra fryseren, og la den nå romtemperatur.
13. Fjern forsiktig dekkglasset og alle limrester.
14. Legg objektglasset i 0,4xSSC (pH 7,0) ved 72 ºC (+/- 1 ºC) i 2 minutter uten omrøring.
15. La oppløsningen renne av, og legg objektglasset i 2xSSC, 0,05 % Tween-20 ved romtemperatur (pH 7,0) i 30 sekunder uten omrøring.
16. La oppløsningen renne av, og legg 10 µl DAPI antifade på hver prøve.
17. Legg på et dekkglass, fjern eventuelle bobler og la fargen utvikles i mørke i 10 minutter.
18. Se på prøven i et fluorescensmikroskop (se **Anbefalinger for fluorescensmikroskopering**).

Prosedyreanbefalinger

1. Uttørkede eller gamle prøver kan gi redusert signalfluorescens.
2. Hybridiseringsbetingelsene kan bli negativt påvirket dersom det brukes andre reagenser enn det som følger med eller anbefales av Cytocell Ltd.
3. Bruk et kalibrert termometer til måling av temperaturen i oppløsninger, vannbad og inkubatorer siden disse temperaturene er viktige for optimal ytelse.
4. Konsentrasjoner, pH-verdier og temperaturer er viktige siden lav stringens kan føre til uspesifikk binding av proben og for høy stringens kan føre til manglende signal.
5. Ufullstendig denaturering kan føre til manglende signal og overdenaturering kan også føre til uspesifikk binding.
6. Overhybridisering kan føre til ekstrasignaler eller uventede signaler.
7. Brukerne bør optimalisere protokollen for egne prøver før de bruker testen til diagnostiske formål.
8. Suboptimale forhold kan føre til uspesifikk binding som kan bli feiltolket som et probesignal.

Tolking av resultater

Vurdering av prøvepreparatets kvalitet

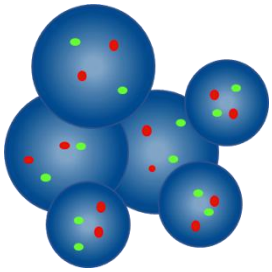
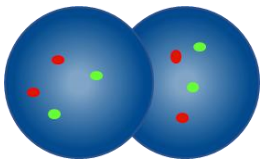
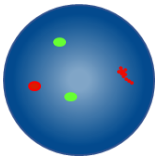
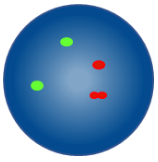
Prøvepreparatet skal ikke analyseres dersom:

- Signalene er for svake for analysering i enkle filtre. For å kunne brukes i analyse skal signalene være klare, distinkte og enkle å evaluere
- Det er mange sammenklumpede/overlappende celler som forstyrrer analysen
- >50 % av cellene ikke er hybridisert

- Det er et overskudd av fluorescerende partikler mellom celler og/eller en fluorescerende tåke som interfererer med signalene – på optimale prøvepreparater er bakgrunnen jevn og mørk eller svart
- Grensen til cellekjernen ikke kan skjelnes eller ikke er intakt

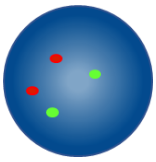
Retningslinjer for analyse

- To analytikere skal analysere og tolke hver prøve. Ved eventuell uoverensstemmelse skal det foretas en vurdering av en tredje analytiker
- Alle analytikere skal være tilstrekkelig kvalifisert i henhold til anerkjente nasjonale standarder
- Hver analytiker skal uavhengig av hverandre gi score til 100 kjerner i hver prøve. Første analytiker bør starte analysen fra venstre side av prøven og andre analytiker fra høyre side.
- Begge analytikere skal dokumentere resultatene sine i separate dokumenter
- De skal bare analysere intakte kjerner og ikke overlappende eller sammenklumpede kjerner eller kjerner som er dekket av cytoplasmarester eller som har høy grad av autofluorescens
- Unngå områder med mye cytoplasmarester eller uspesifikk hybridisering
- Signalintensiteten kan variere, også innenfor en enkelt kjerne. I slike tilfeller skal det brukes enkeltfiltre og/eller det fokale planet skal justeres
- Ved suboptimale forhold kan signalene bli diffuse. Dersom to signaler med samme farge er i kontakt med hverandre, eller avstanden mellom dem ikke er større enn to signalbredder, eller når en svak tråd sammenkobler de to signalene, skal det regnes som ett signal
- Dersom det ved analysering av tofargede «breakapart»-prober er en avstand mellom røde og grønne signaler som ikke er større enn 2 signalbredder, skal de tolkes som ikke-omgrupperte/sammenkoblede signaler
- Dersom det ved analysering av trefargede «breakapart»-prober er en avstand mellom 3 signaler (røde, grønne, blå) ikke er større enn 2 signalbredder, skal de tolkes som ikke-omgrupperte/sammenkoblede signaler
- Ved tvil om hvorvidt en celle er analyserbar eller ikke, skal den ikke analyseres.

Retningslinjer for analyse	
	Skal ikke telles – kjernene er for nære hverandre til at grensene kan bestemmes
	Overlappende kjerner skal ikke telles – alle områder av begge kjerner er ikke synlige
	Telles som to røde signaler og to grønne signaler – ett av de to røde signalene er diffuse
	Telles som to røde signaler og to grønne signaler – mellomrommet i ett rødt signal er mindre enn to signalbredder

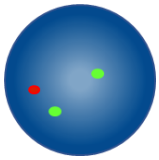
Forventede resultater

Forventet mønster av normale signaler



I en normal celle forventes to røde og to grønne signaler (2R2G).

Forventet mønster av unormale signaler



I en celle med en ATM-delesjon forventes ett rødt og to grønne signaler (1R2G).

Andre signalmønstre er mulige i aneuploide/ubalanserte celleprøver.

Kjente relevante interferenser / interfererende stoffer

Ingen kjente relevante interferenser / interfererende stoffer.

Kjente kryssreaksjoner

Den grønne D11Z1-proben kan vise krysshybridisering Signal til 1c, Xc og 17c.

Rapportering av alvorlige hendelser

For en pasient/bruker/tredjepart i EU og i land med identisk reguleringsregime (forordning (EU) 2017/746 om *In vitro* diagnostisk medisinsk utstyr); hvis det har oppstått en alvorlig hendelse under bruken av dette utstyret eller som følge av dets bruk, skal dette rapporteres til produsenten og til din nasjonale kompetente myndighet.

For alvorlige hendelser i andre land, skal dette rapporteres til produsenten og, hvis relevant, til din nasjonale kompetente myndighet.

Produsentkontakt: vigilance@oqt.com

Det finnes en liste over kontaktpunkter til nasjonale kompetente myndigheter i EU på:

https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/contacts_en

Spesifikke analysekarakteristika

Analytisk spesifisitet

Analytisk spesifisitet er definert som prosentandelen signaler som viser hybridisering til korrekt locus og ingen annen lokasjon. I tyve metafaseceller fra fem prøver ble det analysert fire kromosomloci i hver celle, hvilket tilsvarer 400 datapunkter. Plasseringen av hver hybridiserte probe ble kartlagt og antall FISH-signaler fra kromosomer i metafase som hybridiserte til riktig locus ble registrert.

Den analytiske spesifisiteten til hver probe i settet ble beregnet som antall FISH-signaler fra kromosomer i hybridisert til riktig locus delt på det totale antallet FISH-signaler fra hybridiserte kromosomer i metafase. Dette resultatet ble multiplisert med 100, uttrykt i prosent og gitt med 95 % konfidensintervall.

Tabell 1. Analytisk spesifisitet for ATM Deletion Probe

Mål	Antall hybridiserte metafasek -romosomer	Antall korrekt hybridiserte loci	Analytisk spesifisitet	95 % konfidensintervall
11q22.3	200	200	100 %	98,12 %–100 %
11p11.11-11q11	200	200	100 %	98,12 %–100 %

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet er prosentandelen interfase-celler som kan gis en score og som har det forventede mønsteret av normale signaler. Minimum 100 interfaseceller ble analysert for hver av 25 fikserte cellesuspensjoner fra beinmarg og 25 fikserte cellesuspensjoner fra perifert blod, noe som resulterer i minimum 2500 analyserte kjerner for hver prøvetype. Sensitivitetsdataene ble analysert på bakgrunn av prosentandelen celler som viste et normalt forventet signalmønster, og ble uttrykt som en prosentandel med 95 % konfidensintervall.

Tabell 2. Analytisk sensitivitet for ATM Deletion Probe

Prøvetype	Sensitivitetskriterier	Sensitivitetsresultater
Beinmarg	>95 %	97,48 % (96,58 %–98,38 %)
Perifert blod	>95 %	96,88 % (95,60 %–98,16 %)

Karakterisering av normale cut-off-verdier

Normal cut-off er definert som prosentandelen celler som viser et falskt positivt signalmønster som hos et individ ville betraktes som normalt og ikke i samsvar med en klinisk diagnose. Minimum 100 interfaseceller ble analysert for hver av 25 fikserte cellesuspensjoner fra beinmarg og 25 fikserte cellesuspensjoner fra perifert blod, noe som resulterer i minimum 2500 analyserte kjerner for hver prøvetype.

Cut-off-verdien ble bestemt ved bruk av β-invers-funksjonen (BETAINV) i MS Excel. Den ble beregnet som prosentandelen interfaseceller som viser et falskt positivt signalmønster, ved bruk av øvre grense av et ensidig 95 % konfidensintervall for den binomiske fordelingen i en normal prøve fra en pasient.

Tabell 3. Karakterisering av normale cut-off-verdier for ATM Deletion Probe

Prøvetype	Cut-off-resultat
Beinmarg	9,77 %
Perifert blod	10,58 %

Laboratorier må verifisere cut-off-verdier ved bruk av egne data[7,8].

Nøyaktighet
Nøyaktigheten til dette produktet er målt som nøyaktighet fra prøve til prøve («intra-day»), nøyaktighet fra dag til dag («inter-day») og nøyaktighet fra batch til batch («single-site inter-lot»).

To prøver ble brukt for å vurdere nøyaktigheten til dette produktet: en beinmargsnegativ prøve og en konstruert svakt positiv beinmarg laget for å utfordre produktet rundt etablert cut-off.

For å bestemme nøyaktigheten fra dag til dag («inter-day») og fra prøve til prøve («intra-day»), ble prøvene analysert på 10 ikke påfølgende dager, og for å bestemme nøyaktigheten fra batch til batch ble tre batcher av produktet analysert i tre replikater av de samme prøvene. Resultatene ble presentert som det totale samsvar med den forventet negative klassen (for de negative prøvene).

Tabell 4. Reproduserbarhet og nøyaktighet for ATM Deletion Probe

Variabel	Prøvetype	Samsvar
Reproduserbarhet samme dag (prøve til prøve) og mellom dager (dag til dag).	Beinmarg-negativ	100 %
	Beinmarg svakt positiv	100 %
Reproduserbarhet batch-til-batch	Beinmarg-negativ	100 %
	Beinmarg svakt positiv	100 %

Klinisk ytelse
For å sikre at produktet påviser de korrekte omgrupperingene, ble den kliniske ytelsen bestemt over tre studier ved bruk av representative prøver fra den tiltenkte populasjonen for produktet. 3:1 metanol/eddiksyrefiksert materiale fra hematologisk avledede prøver. Prøvestørrelsen for studien var 27 prøver, med målpopulasjonen på 13 positive prøver og 14 negative prøver, bestående av 11 negative beinmargsprøver, 3 negative perifere blodprøver, 10 positive beinmargsprøver og 3 positive perifere blodprøver. Proben ga alltid en korrekt identifikasjon av prøvenes status.

Resultatene av disse testene ble analysert for å bestemme verdier for klinisk sensitivitet, klinisk spesifisitet og falskt positiv-rate (FPR) for positive signaler, ved bruk av en endimensjonal metode.

Tabell 5. Klinisk ytelse for ATM Deletion Probe

Variabel	Resultat
Klinisk sensitivitet (sann positiv rate, TPR)	100,00 %
Klinisk spesifisitet (sann negativ rate, TNR)	100,00 %
Falsk positiv rate (FPR) = 1 – Spesifisitet	0,00 %

Sammendrag av sikkerhet og ytelse (SSP)
SSP skal gjøres tilgjengelig for allmennheten via den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), der den er knyttet til Basic UDI-DI.
Eudamed URL: https://ec.europa.eu/tools/eudamed
Basic UDI-DI: 50558449LPH011J4

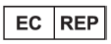
Hvis Eudamed ikke er fullt ut funksjonell, skal SSP gjøres tilgjengelig for allmennheten på forespørsel ved å sende e-post til SSP@ogt.com.

Ytterligere informasjon
Ytterligere produktinformasjon kan fås ved å kontakte CytoCell Technical Support Department.
Tlf.: +44 (0)1223 294048
E: techsupport@cytocell.com
Nettside: www.ogt.com

Referanser

1. Stankovic, *et al*. Blood. 2004;103(1):291-300.
2. Dohner, *et al*. N Eng J Med. 2000;343:1910-1916.
3. Zent, *et al*. Blood. 2010;115(21):4154-4155.
4. Rossi, *et al*. Blood. 2013;121(8):1403-1412.
5. Khanna, *et al*. Nature Genetics. 1998;20(4):398-400.
6. Arsham, MS., Barch, MJ. and Lawce HJ. (eds.) (2017) *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
7. Mascarello JT, Hirsch B, Kearney HM, et al. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: fluorescence in situ hybridization. Genet Med. 2011;13(7):667-675.
8. Wiktor AE, Dyke DLV, Stupca PJ, Ketterling RP, Thorland EC, Shearer BM, Fink SR, Stockero KJ, Majorowicz JR, Dewald GW. *Preclinical validation of fluorescence in situ hybridization assays for clinical practice*. Genetics in Medicine. 2006;8(1):16–23.

Symboloversikt

NS-EN ISO 15223-1:2021 – "Medisinsk utstyr – Symboler til bruk med informasjon som skal leveres av produsenten – Del 1: Generelle krav" (© International Organization for Standardization)		
Symbol	**Tittel**	**Referansenummer**
	**no:** Tilvirker	5.1.1
	**no:** Autorisert i De europeiske fellesskap/Den europeiske union	5.2.1
	**no:** Brukes innen-dato	5.4.1
	**no**: Batchkode	5.5.1
	**no:** Katalognummer	5.6.1
	**no:** Oppbevares beskyttet mot sollys	5.3.2
	**no:** Temperaturgrense	5.3.7
	**no:** Les bruksanvisningen	5.4.3
 ogt.com/IFU	**no:** Les den elektroniske bruksanvisningen	5.4.3
	**no:** Forsiktig	5.4.4
	**no:** Medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk	5.5.1
	**no:** Innholdet rekker til <n> tester	5.5.5
	**no:** Unik enhetsidentifikator	5.7.10

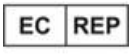
EDMA-symboler for IVD-reagenser og -komponenter, revisjon oktober 2009		
Symbol	**Tittel**	**Referansenummer**
	**no:** Innhold (eller inneholder)	N/A

Patenter og varemerker
CytoCell er et registrert varemerke for Cytocell Limited.



Cytocell Limited
Oxford Gene Technology
418 Cambridge Science Park
Milton Road
CAMBRIDGE
CB4 0PZ
STORBRITANNIA

Tlf.: +44 (0)1223 294048
E: probes@cytocell.com
Nettsted: www.ogt.com



Sysmex Europe SE
Deelböge 19 D
22297 Hamburg
TYSKLAND

Nettsted: www.sysmex-europe.com

IFU versjonshistorikk
V001 2026-10-29: Ny bruksanvisning for forordning (EU) 2017/746