

INSTRUCTIONS FOR USE For In Vitro Diagnostic Use

INTENDED USE

Cell-Free DNA BCT® is a direct-draw venous whole blood collection device intended for the collection, stabilization, and transport of venous whole blood samples for use in conjunction with cell-free DNA next-generation sequencing liquid biopsy assays that have been cleared or approved for use with samples collected in the Cell-Free DNA BCT device.

SUMMARY AND PRINCIPLES

Accurate analysis of cell-free DNA can be compromised by sample handling, shipping and processing, causing lysis of nucleated blood cells and subsequent release of cellular genomic DNA.

The preservative reagent contained in Cell-Free DNA BCT reduces the release of cellular genomic DNA. This claim has been substantiated compared to cfDNA isolated from K₂EDTA tubes for liquid biopsy next-generation sequencing assays.

The blood collection tube is intended for the preservation of cell-free DNA.

REAGENTS

Cell-Free DNA BCT contains the anticoagulant K₂EDTA and a cell preservative in a liquid medium.

LIMITATIONS

- Performance characteristics for this device have only been established on the Guardant360 CDx assay.
- Do not store outside of established conditions.
- Do not transfer samples drawn into tubes containing other anti-coagulants and/or preservatives into Cell-Free DNA BCT.
- Do not use past expiration date printed on label.
- Do not use for clinical chemistry assays or assays other than liquid biopsy next-generation sequencing.
- Do not use for collection of materials to be injected into patients.
- Cell-Free DNA BCT is not intended for the stabilization of RNA nor is it intended for viral or microbial nucleic acids.

PRECAUTIONS

- Do not freeze specimens collected in Cell-Free DNA BCT.
 - For single use only.
 - Product is intended for use as supplied. Do not dilute or add other components to Cell-Free DNA BCT.
 - Specimen transport via pneumatic tube system is not advised.
 - Allow the tube to fill completely until blood stops flowing into the tube. Underfilling of tubes with less than 5ml of blood (bottom of the label indicates 5ml fill when tube is held vertically) may lead to incorrect analytical results or poor product performance. This tube has been designed to fill with 10ml of blood.
- CAUTION**
- Glass has the potential for breakage; precautionary measures should be taken during handling of glass tubes.
 - All biological specimens and materials coming in contact with them are considered biohazards and should be treated as if capable of transmitting infection. Dispose of in accordance with federal, state and local regulations. Avoid contact with skin and mucous membranes.
 - Product should be disposed with infectious medical waste.
 - Remove and reinsert stopper by either gently rocking the stopper from side to side or by grasping with a simultaneous twisting and pulling action. A "thumb roll" procedure for stopper removal is NOT recommended as tube breakage and injury may result.
- SDS can be obtained at streck.com or by calling 800-843-0912.

STORAGE AND STABILITY

- Store tubes prior to blood draw at 2 °C to 30 °C until expiration date printed on label.
- Do not freeze Cell-Free DNA BCT.
- After draw, whole blood containing Cell-Free DNA BCT should be stored at 18 °C to 25 °C for up to 7 days total, including shipping.

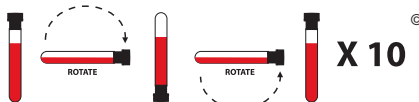
INDICATIONS OF PRODUCT DETERIORATION

- Cloudiness or precipitate visible in reagent of empty tube.
- If indications of product deterioration occur, contact Streck Technical Services at 800-843-0912 or technicalservices@streck.com.

INSTRUCTIONS FOR USE

For a video demonstration, visit streck.com/mixing.

- Collect specimen by venipuncture according to CLSI GP41¹.
Prevention of Backflow - Since Cell-Free DNA BCT contains chemical additives, it is important to avoid possible backflow from the tube.
To guard against backflow, observe the following precautions:
 - Keep patient's arm in the downward position during the collection procedure.
 - Hold the tube with the stopper in the uppermost position so that the tube contents do not touch the stopper or the end of the needle during sample collection.
 - Release tourniquet once blood starts to flow in the tube, or within 2 minutes of application.
- Follow recommendations for order of draw outlined in CLSI GP41¹. Cell-Free DNA BCT should be drawn after the EDTA tube and before the fluoride oxalate (glycolytic inhibitor) tube. If a Cell-Free DNA BCT tube immediately follows a heparin tube in the draw order, Streck recommends collecting a non-additive or EDTA tube as a waste tube prior to collection in the Cell-Free DNA BCT.
- Fill tube completely.
- Remove tube from adapter and immediately mix by gentle inversion 10 times. Inadequate or delayed mixing may result in incorrect analytical results or poor product performance. One inversion is a complete turn of the wrist, 180 degrees, and back per the figure below:



- After collection, transport and store tubes within the recommended temperature range.

Note:

- For best results, a 21G or 22G needle is advised. Slower fill times may be observed when using a smaller gauge needle.
- When using a winged (butterfly) collection set for venipuncture and the Streck Cell-Free DNA BCT is the first tube drawn, a non-additive or EDTA discard tube should be partially drawn first in order to eliminate air or "dead space" from the tubing.
- Cell-Free DNA BCT does not dilute blood samples; therefore, no dilution factor correction is necessary.

PLASMA ISOLATION

- Centrifuge blood collection tubes containing whole blood for 10 minutes at 10 °C at 1,600 x g. Carefully unload the tubes from the centrifuge without disturbing the buffy coat.
- Pipette maximum 5ml plasma from the specimen tube to a labeled 15ml centrifuge tube.
- Centrifuge plasma in 15ml centrifuge tube for 10 minutes at 10 °C at 3,220 x g. Note: Centrifuge speed may be adjusted down to 3,200 x g, if centrifuge does not support 3,220 x g.
- Pour contents of 15ml centrifuge tube for each specimen into an appropriately labeled 5ml conical screw cap tube.
- Isolate cell-free DNA using extraction kit manufacturer's instructions including any adaptations as required.

Note: The conditions described above were used to collect the performance data reported below.

PLASMA Storage

- Plasma may be stored at 2 °C to 8 °C for up to 24 hours or at -80 °C +/- 10 °C for up to 45 days. This has only been validated on the Guardant360 CDx assay.

Performance Characteristics

1. Suitability of cfDNA isolated from Cell-Free DNA BCT for NGS liquid biopsy assays

Evaluations of the Cell-Free DNA BCT have been performed for use with Guardant360 CDx. Fifty-nine donors had whole blood collected in both Cell-Free DNA BCT and K₂EDTA tubes and were analyzed on Guardant360 CDx. The performance of the Cell-Free DNA BCT was assessed relative to an K₂EDTA tube control for variant detection by Guardant360 CDx (Table 1). When considering only variants above the limit of detection, the PPA was 100% (32/32). The data demonstrate acceptable accuracy of the tubes when used with Guardant360 CDx.

Table 1. Accuracy Study Results

	Cell-Free DNA BCT +	Cell-Free DNA BCT -	Total
K ₂ EDTA Tube +	36	4	40
K ₂ EDTA Tube -	6	2,589,898	2,589,904
Total	42	2,589,902	2,589,944
PPA (95% CI)	90.0% (76.3%,97.2%)		
NPA (95% CI)	99.9998% (99.9995%,99.9999%)		

2. Reproducibility and Repeatability

Lot-to-lot reproducibility was assessed in an isosynchronous shelf life stability study, where 28 donors provided N=4 samples across three lots, two in the youngest lot (3 months: R1 and R2), and 1 each in the older lots (9.2 months and 19.2 months). APA was 100% in the inter-lot comparisons in Table 2, and 90% for within lot (APA defined as #concordant/(#concordant + 0.5 * #discordant)).

Table 2. Reproducibility of Variant Detection Study Results

Lot Pair	APA [95% CI]	ANA [95% CI]
Lot 1 (R1) vs. Lot 1 (R2)	90% (8/10) [51.8%,99.7%]	99.99992% [99.99955%, 100%]
Lot 1 (R1) vs. Lot 2	100% (9/9) [66.4%,100%]	100% [99.9997%, 100%]
Lot 1 (R1) vs. Lot 3	100% (9/9) [66.4%,100%]	100% [99.9997%, 100%]
Lot 2 vs. Lot 3	100% (9/9) [66.4%,100%]	100% [99.9997%, 100%]

Note: 95% Clopper Pearson confidence interval; R1: Replicate 1; R2: Replicate 2

*APA reported for those variants above the LOD

The repeatability study was conducted using four tubes from each of 33 patients, and the variant calls compared within each patient across tubes. Of the 37 variants detected above LoD, 32 were 100% concordant across tubes, while 5 variants were observed to have at least one dropout. APA and ANA are shown in Table 3.

Table 3. Repeatability of Variant Detection Study Results

Number of Patients	APA	ANA (panel-wide)
33	95.65%	99.9998%

*APA report for those variants above the LOD

Based on the data obtained in the reproducibility and repeatability study data, the tubes exhibit acceptable precision when run on Guardant360 CDx.

3. Product stability – Shelf Life Study

Product shelf life was evaluated by storing 3 lots of unused tubes at both 2 °C and 30 °C for 0, 3, 7, 12, and 18 months. One lot was exposed to simulated shipping conditions. Whole blood was collected and cfDNA was extracted using the QIASymphony SP system on either one or 8 days after collection at room temperature. Variant detection on Guardant360 CDx was assessed for samples from day 1 and 8 and concordance was analyzed (Table 4). The data demonstrates a high concordance in variant detection ($\geq 1xLoD$) between blood analyzed on day 1 vs. day 8 and support a product shelf life at up to 18 months at 2 °C to 30 °C.

Table 4. Tube Stability Study Results

Time point (months)	Number of Paired Samples Collected per Lot	APAt	ANA (panel-wide)
0	20	100.0% (8/8)	100%
3	10	100.0% (7/7)	100%
7	10	90.9% (5/6)	99.9999%
12	10	100.0% (5/5)	100%
18	10	97.1% (17/18)	99.9999%

4. Sample Stability – Whole Blood Storage in Tube

Whole blood stability was conducted on samples stored for seven days at room temperature (18 °C to 25 °C) as compared to reference tubes (processed 1 day post collection). Four tubes were collected from each patient with one serving as a reference tube and the remaining 3 stored as outlined in Table 5. Samples were processed and analyzed using Guardant360 CDx for concordance of variant detection at or above the LoD. The data support storage of whole blood in the tube for up to 7 days at room temperature as well as when subjected to Summer Temperature and Winter Temperature conditions.

Table 5. Whole Blood Storage Study Conditions and Results

Storage Condition during Shipping	PPA [95% CI] (n=13)	NPA [95% CI]
Summer profile storage	100% [75.3%,100%]	99.9997% [99.9990%,100%]
Winter profile storage	100% [75.3%,100%]	99.9997% [99.9990%,100%]
Room temperature (18-25°C) storage	100% [75.3%,100%]	99.9995% [99.9986%,99.9999%]

5. Interference

Potentially interfering substances were added separately to the Cell-Free DNA BCT. The reference tube contained the normal preservative formulation, while the two conditions included elevated levels (2X) of either Reagent A or Reagent B used to formulate the tube preservative. The addition of these substances had little to no effect on Guardant360 CDx performance for concordance of variants detected at or above the LoD (Table 6) as compared to the acceptance criteria (PPA ≥ 85%, NPA ≥ 99.8%).

Table 6. Interfering Substances Study Results

Storage Condition	PPA [95% CI] (n=5)	NPA [95% CI]
Reagent A (2X)	100% [47.8%,100%]	99.9998% [99.9990%,100%]
Reagent B (2X)	100% [47.8%,100%]	99.9996% [99.9987%,100%]

6. Sample Handling – Mixing and Underfilling of Tubes

Robustness of performance from samples subjected to a range of handling conditions was tested Guardant360 CDx concordance with control tubes (i.e., normal preservative ratio or 10 inversions) (Table 7 and 8).

Table 7. Whole Blood Underfilling Conditions and Study Results

Test Condition	PPA [95% CI] (n=8)	NPA [95% CI]
Preservative (2X)	100% [63.1%,100%]	99.9995% [99.9985%,99.9999%]

Table 8. Whole Blood Mixing Conditions and Study Results

Test Condition	PPA [95% CI] (n=8)	NPA [95% CI]
Fewer inversions (5)	87.5% [47.3%,99.7%]	99.9992% [99.9980%,99.9998%]
More inversions (15)	87.5% [47.3%,99.7%]	99.9994% [99.9983%,99.9999%]

Inadequate (<10 inversions), delayed, or over mixing (>10 inversions) may result in incorrect analytical results or poor product performance.

REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. GP41, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved Standard - Seventh Edition.

ORDERING INFORMATION

Please call our Customer Service Department toll free 800-228-6090 for assistance. Additional information can be found online at streck.com.

Rx Only

GLOSSARY OF SYMBOLS

See streck.com/IFU/US

Canada Patent 2,690,651; Europe Patent EP2228453; Other Patents Pending.

See streck.com/patents for patents that may be applicable to this product.



INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Destiné au diagnostic in vitro

UTILISATION PRÉVUE

Le Cell-Free DNA BCT® est un dispositif de prélèvement direct de sang total veineux destiné au prélèvement, à la stabilisation et au transport d'échantillons de sang total veineux. Il s'utilise en association avec des tests de biopsie liquide de séquençage de nouvelle génération de l'ADN sans cellule, qui ont été autorisés ou approuvés pour être utilisés avec des échantillons collectés dans le dispositif Cell-Free DNA BCT.

SYNTHÈSE ET PRINCIPES

Une analyse précise de l'ADN sans cellule peut être compromise par la manipulation des échantillons, le transport et le traitement, provoquant la lyse des cellules sanguines nucléées et la libération ultérieure de l'ADN génomique cellulaire.

Le réactif conservateur contenu dans le Cell-Free DNA BCT réduit la libération de l'ADN génomique cellulaire. Cette affirmation a été corroborée par rapport au cfDNA isolé à partir des tubes EDTA K₂ dans le cadre de tests de séquençage de biopsie liquide de nouvelle génération.

Le tube de prélèvement sanguin est destiné à la conservation d'un ADN sans cellule.

RÉACTIFS

Le Cell-Free DNA BCT contient l'anticoagulant EDTA K₂ et un agent conservateur cellulaire en milieu liquide.

LIMITES

- Les caractéristiques de performance pour ce dispositif ont seulement été établies par le test Guardant360 CDx.
- Ne pas conserver autrement que dans les conditions établies.
- Ne pas transférer d'échantillons prélevés dans des tubes contenant d'autres anticoagulants ou agents conservateurs dans le Cell-Free DNA BCT.
- Ne pas utiliser au-delà de la date d'expiration imprimée sur l'étiquette.
- Ne pas utiliser pour des tests de chimie clinique ou des tests autres que le séquençage de biopsie liquide de nouvelle génération.
- Ne pas utiliser pour le prélèvement de matériaux à injecter aux patients.
- Le Cell-Free DNA BCT n'est pas destiné à la stabilisation de l'ARN ni aux acides nucléiques viraux ou microbiens.

PRÉCAUTIONS

- Ne pas congeler d'échantillons prélevés dans le Cell-Free DNA BCT.
- Destiné exclusivement à un usage unique.
- Le produit est destiné à être utilisé tel qu'il est fourni. Ne pas diluer ni ajouter d'autres composants dans le Cell-Free DNA BCT.
- Le transport des échantillons par un système de tubes pneumatiques est déconseillé.
- Laisser le tube se remplir complètement jusqu'à ce que le sang cesse de couler dans le tube. Le remplissage insuffisant des tubes de moins de 5 ml de sang (le bas de l'étiquette indique un remplissage de 5 ml lorsque le tube est tenu verticalement) peut entraîner des résultats d'analyse erronés ou une médiocre performance du produit. Ce tube a été conçu pour contenir 10 ml de sang.

AVERTISSEMENT

- Le verre est susceptible de se briser; il est nécessaire de prendre des mesures de précaution lors de la manipulation de tubes en verre.
 - Tous les échantillons biologiques et les matériaux entrant en contact avec eux sont considérés comme des substances présentant un risque biologique et doivent être traités comme s'ils pouvaient transmettre des infections. Éliminer conformément à la réglementation fédérale, étatique et locale. Éviter le contact avec la peau et les membranes muqueuses.
 - Le produit doit être éliminé avec les déchets médicaux infectieux.
 - Retirer et réinsérer le bouchon en le faisant balancer doucement d'un côté à l'autre ou bien en le tenant fermement puis en le faisant tourner et en poussant simultanément. Il n'est PAS recommandé de retirer le bouchon en le faisant «rouler avec le pouce», car cela pourrait entraîner la fracture du tube et des blessures.
- Vous pouvez vous procurer une fiche de données de sécurité sur streck.com ou en appelant le 800-843-0912.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver les tubes avant le prélèvement sanguin dans une température entre 2 °C et 30 °C jusqu'à la date d'expiration imprimée sur l'étiquette.
- Ne pas congeler le Cell-Free DNA BCT.
- Après le prélèvement, le sang total contenu dans le Cell-Free DNA BCT doit être conservé entre 18 °C et 25 °C jusqu'à 7 jours au total, en comprenant le temps de transport.

INDICATEURS DE DÉTÉRIORATION DU PRODUIT

- Nébulosité ou précipité visible dans le réactif du tube vide.
- Si vous remarquez des indicateurs de détérioration du produit, contactez les services techniques de Streck au 800-843-0912 ou à l'adresse technicalservices@streck.com.

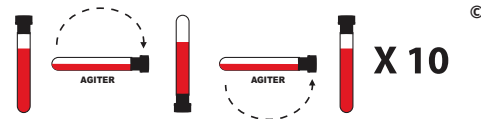
INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Pour une démonstration vidéo, consultez la page streck.com/mixing.

- Prélever un échantillon par ponction veineuse conformément aux normes GP41¹ du CLSI.
Prévention du reflux sanguin – Puisque le Cell-Free DNA BCT contient des additifs chimiques, il est important d'éviter un éventuel reflux du tube.
 Pour empêcher un reflux, prenez les précautions suivantes :
 - Placer le bras du patient vers le bas pendant la procédure de prélèvement.
 - Tenir le tube avec le bouchon le plus haut possible, afin que le contenu du tube ne touche pas le bouchon ni l'extrémité de l'aiguille pendant le prélèvement de l'échantillon.
 - Desserrer le garrot dès que le sang commence à couler dans le tube, ou dans les 2 minutes suivant l'application.
- Suivez les recommandations concernant l'ordre de prélèvement mentionnées dans les normes GP41¹ du CLSI. Le Cell-Free DNA BCT doit être prélevé après le tube EDTA et avant le tube d'oxalate de fluorure (inhibiteur de glucose). Si le tube Cell-Free DNA BCT suit immédiatement le tube d'héparine dans l'ordre de prélèvement, Streck recommande de prélever un tube sans additif ou un tube EDTA comme tube à rebut avant le prélèvement dans le Cell-Free DNA BCT.
- Remplir complètement le tube.

French (Français Canada)

- Retirer le tube de l'adaptateur et mélanger immédiatement 10 fois par inversion douce. Un mélange inadéquat ou tardif pourrait entraîner des résultats d'analyse erronés ou une médiocre performance du produit. Une inversion correspond à un tour complet du poignet, à 180 degrés, vers l'arrière, conformément au schéma ci-dessous :



- Après le prélèvement, transporter et conserver le tube dans la fourchette de température recommandée.

Remarque :

- Pour de meilleurs résultats, nous recommandons l'utilisation d'une aiguille 21G ou 22G. Le temps de remplissage peut être plus lent lors de l'utilisation d'une aiguille de plus petit calibre.
- Lorsqu'un jeu d'aiguilles à ailettes pour prélèvement destiné à la ponction veineuse est utilisé et que le Cell-Free DNA BCT de Streck est le premier tube prélevé, un tube sans additifs ou à rebut EDTA doit être d'abord prélevé partiellement afin d'éliminer l'air ou le volume inutilisable du tube.
- Le Cell-Free DNA BCT ne dilue pas les échantillons de sang; par conséquent, aucune correction du facteur de dilution n'est nécessaire.

ISOLEMENT DU PLASMA

- Centrifuger les tubes de prélèvement sanguin contenant du sang total pendant 10 minutes à 10 °C à 1 600 x g. Retirer soigneusement les tubes de la centrifugeuse sans perturber la couche leucoplaquettaire.
- Pipeter au maximum 5 ml de plasma du tube à échantillon dans un tube à centrifuger de 15 ml étiqueté.
- Centrifuger le plasma dans un tube à centrifuger de 15 ml pendant 10 minutes à 10 °C à 3 220 x g. Remarque : La vitesse de la centrifugeuse peut être réduite à 3 200 x g si la centrifugeuse ne fonctionne pas à 3 220 x g.
- Verser les contenus d'un tube à centrifuger de 15 ml pour chaque échantillon dans un tube à bouchon à vis conique de 5 ml correctement étiqueté.
- Isoler l'ADN sans cellule en suivant les instructions du fabricant du matériel d'extraction, y compris toute adaptation nécessaire.

Remarque : Les conditions décrites ci-dessous sont utilisées pour collecter les données de performance mentionnées ci-dessous.

Conservation du PLASMA

- Le plasma doit être conservé entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 24 heures ou à -80 °C +/-10 °C jusqu'à 45 jours. Cela a seulement été validé par le test Guardant360 CDx.

Caractéristiques de performance

1. Adaptabilité du cfDNA isolé à partir du Cell-Free DNA BCT pour les tests de biopsie liquide SNG

Des évaluations du Cell-Free DNA BCT ont été réalisées pour permettre son utilisation en association avec le Guardant360 CDx. Cinquante-neuf donneurs ont fait l'objet de prélèvements de sang total dans les deux tubes Cell-Free DNA BCT et EDTA K₂, qui ont été analysés avec le Guardant360 CDx. Les performances du Cell-Free DNA BCT ont été évaluées par rapport à un tube témoin d'EDTA K₂ dans le cadre de la détection de variantes par le Guardant360 CDx (tableau 1). En ne considérant que les variantes supérieures à la limite de détection, le PPA était de 100 % (32/32). Les données démontrent une précision satisfaisante des tubes lorsqu'ils sont utilisés avec le Guardant360 CDx.

Tableau 1. Résultats de l'étude de précision

	Cell-Free DNA BCT +	Cell-Free DNA BCT -	Total
Tube EDTA K ₂ +	36	4	40
Tube EDTA K ₂ -	6	2 589 898	2 589 904
Total	42	2 589 902	2 589 944
PPA (95 % IC)	90,0 % (76,3 %, 97,2 %)		
ANP (95 % IC)	99,9998 % (99,9995 %, 99,9999 %)		

2. Reproductibilité et répétabilité

La reproductibilité de lot à lot a été évaluée dans le cadre d'une étude de stabilité de la durée de conservation isosynchrone, lors de laquelle 28 donneurs ont fourni N=4 échantillons sur trois lots, dont deux dans le plus récent (3 mois : R1 et R2) et un autre dans les lots plus anciens (9,2 mois et 19,2 mois). L'AAP était de 100 % dans les comparaisons entre lots du tableau 2 et de 90 % pour l'intérieur du lot (AAP défini comme #concordant/(#concordant + 0,5 * #discordant)).

Tableau 2. Reproductibilité des résultats de l'étude sur la détection de variantes

Paire de lots	AAP [95 % IC]	AAN [95 % IC]
Lot 1 (R1) vs Lot 1 (R2)	90 % (8/10) [51,8 %, 99,7 %]	99,99992 % [99,99955 %, 100 %]
Lot 1 (R1) vs Lot 2	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]
Lot 1 (R1) vs Lot 3	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]
Lot 2 vs Lot 3	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]

Remarque : 95 % intervalle de confiance de Clopper Pearson, R1 : Réplique 1; R2 : Réplique 2

*AAP signalé pour les variantes au-dessus de la limite de détection

L'étude de répétabilité a été menée en utilisant quatre tubes de chacun des 33 patients et les appels de variantes ont été comparés au sein de chaque patient entre les tubes. Sur les 37 variantes détectées au-dessus de la limite de détection, 32 étaient 100 % concordantes d'un tube à l'autre, tandis que 5 variantes contenaient au moins un rejet. L'AAP et l'AAN sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3. Répétabilité des résultats de l'étude sur la détection de variantes

Nombre de patients	AAP	AAN (à l'échelle du groupe)
33	95,65 %	99,9998 %

*AAP signalé pour les variantes au-dessus de la limite de détection

Selon les données obtenues dans le cadre de l'étude de reproductibilité et de répétabilité, les tubes présentent une précision satisfaisante lorsqu'ils sont utilisés avec le Guardant360 CDx.

3. Stabilité du produit – Étude sur la durée de conservation

La durée de conservation du produit a été évaluée en conservant 3 lots de tubes inutilisés à 2 °C et 30 °C pendant 0, 3, 7, 12 et 18 mois. Un lot a été exposé à des conditions de transport simulées. Le sang total a été prélevé et le cfDNA a été extrait à l'aide du système QIAAsymphony SP un ou huit jours après le prélèvement à température ambiante. La détection des variantes en association avec Guardant360 CDx a été évaluée pour les échantillons des jours 1 et 8 et la concordance a été analysée (tableau 4). Les données démontrent une forte concordance dans la détection des variantes ($\geq 1 \times \text{LoD}$) entre le sang analysé le jour 1 par rapport au jour 8 et confirment une durée de conservation du produit allant jusqu'à 18 mois entre 2 °C et 30 °C.

Tableau 4. Résultats de l'étude sur la stabilité du tube

Moment (mois)	Nombre d'échantillons appariés prélevés par lot	AAP	AAN (à l'échelle du groupe)
0	20	100,0 % (8/8)	100 %
3	10	100,0 % (7/7)	100 %
7	10	90,9 % (5/6)	99,9999 %
12	10	100,0 % (5/5)	100 %
18	10	97,1 % (17/18)	99,9999 %

4. Stabilité de l'échantillon – Conservation du sang total en tube

La stabilité du sang total a été vérifiée sur des échantillons conservés pendant sept jours à température ambiante (18 °C à 25 °C), en comparaison avec des tubes de référence (traités 1 jour après le prélèvement). Quatre tubes ont été prélevés sur chaque patient, un tube servant de référence et les trois autres ayant été conservés comme indiqué dans le tableau 5. Les échantillons ont été traités et analysés à l'aide du Guardant360 CDx pour la concordance de la détection des variantes au niveau ou au-dessus de la limite de détection. Les données confirment la conservation du sang total en tube pendant 7 jours à température ambiante, ainsi que dans des conditions de température estivale et hivernale.

Tableau 5. Conditions et résultats de l'étude sur la conservation du sang total

Conditions de conservation durant le transport	PPA [95 % IC] (n=13)	ANP [95 % IC]
Conservation du profil d'été	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9997 % [99,9990 %, 100 %]
Conservation du profil d'hiver	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9997 % [99,9990 %, 100 %]
Conservation à température ambiante (18-25 °C)	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9995 % [99,9986 %, 99,9999 %]

5. Interférence

Les substances potentiellement interférentes ont été ajoutées séparément au Cell-Free DNA BCT. Le tube de référence contenait la formulation normale du conservateur, tandis que les deux conditions comprenaient des niveaux élevés (2X) du réactif A ou du réactif B utilisé pour formuler le conservateur du tube. L'ajout de ces substances a eu peu ou pas d'effet sur les performances du Guardant360 CDx au niveau de la concordance des variantes détectées à la limite de détection ou au-dessus (tableau 6) en comparaison avec les critères d'acceptation (PPA ≥ 85 %, ANP $\geq 99,8$ %).

Tableau 6. Résultats de l'étude sur les substances interférentes

Conditions de conservation	PPA [95 % IC] (n=5)	ANP [95 % IC]
Réactif A (2X)	100 % [47,8 %, 100 %]	99,9998 % [99,9990 %, 100 %]
Réactif B (2X)	100 % [47,8 %, 100 %]	99,9996 % [99,9987 %, 100 %]

6. Manipulation des échantillons – Mélange et remplissage insuffisant des tubes

La robustesse de la performance des échantillons soumis à une série de conditions de manipulation a été testée par la concordance avec le Guardant360 CDx avec les tubes témoins (c'est-à-dire un rapport de conservation normal ou dix inversions) (tableaux 7 et 8).

Tableau 7. Résultats de l'étude et des conditions de remplissage insuffisant de sang total

Conditions de test	PPA [95 % IC] (n=8)	ANP [95 % IC]
Conservateur (2X)	100 % [63,1 %, 100 %]	99,9995 % [99,9985 %, 99,9999 %]

Tableau 8. Résultats de l'étude et des conditions de mélange du sang total

Conditions de test	PPA [95 % IC] (n=8)	ANP [95 % IC]
Moins d'inversions (5)	87,5 % [47,3 %, 99,7 %]	99,9992 % [99,9980 %, 99,9998 %]
Plus d'inversions (15)	87,5 % [47,3 %, 99,7 %]	99,9994 % [99,9983 %, 99,9999 %]

Un mélange inadéquat (<10 inversions), tardif ou excessif (>10 inversions) pourrait entraîner des résultats d'analyse erronés ou une médiocre performance du produit.

RÉFÉRENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. GP41, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved Standard - Seventh Edition.

DEMANDE D'INFORMATIONS

Veuillez contacter notre service clientèle au numéro gratuit 800-228-6090 pour obtenir de l'aide. Vous trouverez plus d'informations en ligne, sur streck.com.

Uniquement sur prescription

GLOSSAIRE DES SYMBOLES

Consultez streck.com/IFU/US

Brevet canadien 2,690,651; brevet européen EP2228453; autres brevets en instance.

Consultez streck.com/patents pour les brevets qui peuvent être applicables à ce produit.



Streck
7002 S. 109 Street, La Vista, NE 68128 EUA

350726-1
2020-12

INSTRUCCIONES DE USO

Para diagnóstico in vitro

USO PREVISTO

Cell-Free DNA BCT® es un dispositivo de extracción de sangre venosa directa para la recogida, la estabilización y el transporte de muestras de sangre venosa para su uso junto con ensayos de biopsia líquida mediante secuenciación de nueva generación de ADN libre de células que hayan sido autorizados o aprobados para su uso con muestras recolectadas en el dispositivo Cell-Free DNA BCT.

RESUMEN Y PRINCIPIOS

La manipulación, el envío y el procesamiento de las muestras pueden afectar la exactitud del análisis del ADN libre de células al provocar la lisis de las células sanguíneas nucleadas y la consiguiente liberación de ADN genómico celular.

El tubo Cell-Free DNA BCT contiene un reactivo conservante que previene la liberación de ADN genómico celular. Esta afirmación se comprobó en comparación con ADN libre de células (cfDNA) aislado de tubos K₂EDTA para ensayos de biopsia líquida mediante secuenciación de nueva generación.

El tubo para extracción de sangre ha sido desarrollado para la conservación del ADN libre de células.

REACTIVOS

El tubo Cell-Free DNA BCT contiene el anticoagulante K₂EDTA y un conservante celular en un medio líquido.

LIMITACIONES

- Las características de rendimiento de este dispositivo solo se han establecido en el ensayo Guardant360 CDx.
- No conserve fuera de las condiciones establecidas.
- No transfiera las muestras extraídas en tubos con otros anticoagulantes o conservantes al tubo Cell-Free DNA BCT.
- No use los tubos después de su fecha de vencimiento.
- No use los tubos para ensayos de química clínica o ensayos que no sean de biopsia líquida mediante secuenciación de nueva generación.
- No use los tubos para extraer sustancias que se inyectarán en pacientes.
- El tubo Cell-Free DNA BCT no está destinado a la estabilización del ARN ni a los ácidos nucleicos virales o microbianos.

PRECAUCIONES

- No congele las muestras recogidas en los tubos Cell-Free DNA BCT.
 - Este producto está destinado a un solo uso.
 - El producto está destinado a utilizarse tal como se entrega. No diluya el contenido de los tubos Cell-Free DNA BCT ni le agregue componentes.
 - No se recomienda trasladar las muestras por medio de un sistema de tubos neumáticos.
 - Deje que el tubo se llene completamente hasta que la sangre termine de ingresar a este. El llenado de los tubos con menos de 5 ml de sangre (la parte inferior de la etiqueta indica un llenado de 5 ml cuando el tubo se sostiene verticalmente) podría generar resultados analíticos incorrectos o un bajo rendimiento del producto. Este tubo se diseñó para llenarse con 10 ml de sangre.
- ATENCIÓN**
- Dado que el vidrio puede quebrarse, tome precauciones durante su manipulación.
 - Se considera que todas las muestras biológicas y las sustancias que entren en contacto con ellas acarrearán riesgos biológicos. Por lo tanto, deben tratarse como si pudieran transmitir infecciones y desecharse respetando los reglamentos nacionales, estatales y municipales. Evite el contacto con la piel y las mucosas.
 - El producto debe eliminarse junto con residuos médicos infecciosos.
 - Retire y vuelva a insertar el tapón moviéndolo suavemente de lado a lado o sujetándolo mientras lo gira y tira. NO se recomienda retirar el tapón "rotándolo con el pulgar", ya que el tubo se podría quebrar y causar lesiones.
- Se puede obtener una ficha de datos de seguridad (SDS) en streck.com o llamando al 800-843-0912.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

- Conserve los tubos antes de extraer sangre a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C hasta la fecha de vencimiento.
- No congele los tubos Cell-Free DNA BCT.
- Después de la extracción, los tubos Cell-Free DNA BCT con sangre deben conservarse a una temperatura de entre 18 °C y 25 °C durante un máximo de 7 días en total, incluido el transporte.

INDICACIONES DE DETERIORO DEL PRODUCTO

- Turbidez o precipitado visible en el reactivo del tubo vacío.
- Si se observan indicaciones de deterioro del producto, comuníquese con el Servicio técnico de Streck al 800-843-0912 o envíe un correo a otechnicalservices@streck.com.

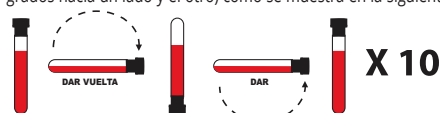
INSTRUCCIONES DE USO

Para ver una demostración en video, visite streck.com/mixing.

- Recoja la muestra por venopunción siguiendo las indicaciones de CLSI GP41¹.
Prevención de contraflujo: dado que el tubo Cell-Free DNA BCT contiene aditivos químicos, es importante evitar el posible contraflujo proveniente de este. Para prevenir el contraflujo, tenga las siguientes precauciones:
 - Mantenga el brazo del paciente en posición descendente durante el procedimiento de extracción.
 - Sostenga el tubo con el tapón en la posición más alta, de manera que el contenido del tubo no toque el tapón ni el extremo de la aguja durante la recolección de la muestra.
 - Afloje el torniquete apenas comience a fluir la sangre hacia el tubo o en un plazo de no más de 2 minutos desde la aplicación.
- Siga las recomendaciones sobre el orden de extracción indicadas en CLSI GP41¹. Se debe extraer sangre en un tubo Cell-Free DNA BCT después del tubo EDTA y antes del tubo de oxalato de fluoruro (inhibidor de la glucólisis). Si se utiliza un tubo Cell-Free DNA BCT inmediatamente después de un tubo de heparina en el orden de extracción, Streck recomienda disponer de un tubo EDTA o sin aditivos como tubo para desechos antes de realizar la extracción en el tubo Cell-Free DNA BCT.
- Llene el tubo por completo.

Spanish (Español)

- Retire el tubo del adaptador y mezcle inmediatamente invirtiéndolo con suavidad unas 10 veces. Si el mezclado se demora o no se realiza correctamente, los resultados analíticos podrían ser incorrectos o el producto podría tener un bajo rendimiento. Una inversión es un giro completo de la muñeca, (180 grados hacia un lado y el otro) como se muestra en la siguiente figura:



- Después de haber realizado la extracción, transporte y conserve los tubos dentro del rango de temperaturas recomendado.

Nota:

- Para obtener resultados óptimos, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21G o 22G. Es posible que se observen tiempos de llenado más lentos si se usa una aguja de menor calibre.
- Si se emplea un juego de extracción de sangre con alas ("agujas mariposa") para realizar una venopunción y para la primera extracción se utiliza un tubo Cell-Free DNA BCT de Streck, primero se debe extraer parcialmente en un tubo de desecho sin aditivo o con EDTA para eliminar el aire o el "espacio muerto" del tubo.
- Cell-Free DNA BCT no diluye muestras de sangre; por lo tanto, no es necesario realizar ninguna corrección del factor de dilución.

ASISLAMIENTO DE PLASMA

- Centrifugue los tubos de extracción de sangre que contengan sangre durante 10 minutos a 10 °C a 1600 x g. Descargue con cuidado los tubos de la centrífuga sin alterar la capa leucocitaria.
- Pipeteo un máximo de 5 ml de plasma del tubo de muestra a un tubo de centrífuga de 15 ml etiquetado.
- Centrifugue el plasma en un tubo de centrífuga de 15 ml durante 10 minutos a 10 °C a 3220 x g. Nota: Si la centrífuga no admite 3220 x g, se puede ajustar su velocidad hasta 3200 x g.
- Vierta el contenido de un tubo de centrífuga de 15 ml para cada muestra en un tubo cónico de 5 ml con tapa rosca debidamente etiquetado.
- Aíse el ADN libre de células siguiendo las instrucciones de extracción del fabricante del kit, incluidas las adaptaciones que sean necesarias.

Nota: Las condiciones descritas anteriormente se utilizaron para recopilar los datos de rendimiento que se informan a continuación.

Conservación de PLASMA

- El plasma puede conservarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante hasta 24 horas o de -80 °C +/-10 °C hasta 45 días. Esto solo se validó en el ensayo Guardant360 CDx.

Características de rendimiento

1. Idoneidad de ADN libre de células aislado de Cell-Free DNA BCT para ensayos de biopsia líquida mediante secuenciación de nueva generación (NGS)

Se han realizado evaluaciones de los tubos Cell-Free DNA BCT para su uso con el ensayo Guardant360 CDx. Se extrajo sangre de cincuenta y nueve donantes en los tubos Cell-Free DNA BCT y K₂EDTA, y se analizaron en Guardant360 CDx. El ensayo Guardant360 CDx evaluó el rendimiento de los tubos Cell-Free DNA BCT en relación con un control del tubo K₂EDTA para la detección de variantes (Tabla 1). Al considerarse solo las variantes por encima del límite de detección, el porcentaje de concordancia positiva (PPA) fue del 100 % (32/32). Los datos demuestran una precisión aceptable de los tubos cuando se utilizan con Guardant360 CDx.

Tabla 1. Resultados del estudio de precisión

	Cell-Free DNA BCT +	Cell-Free DNA BCT -	Total
Tubo K ₂ EDTA +	36	4	40
Tubo K ₂ EDTA -	6	2 589 898	2 589 904
Total	42	2 589 902	2 589 944
PPA (IC del 95 %)	90,0 % (76,3 %, 97,2 %)		
NPA (IC del 95 %)	99,9998 % (99,9995 %, 99,9999 %)		

2. Reproducibilidad y repetibilidad

La reproducibilidad de lote a lote se evaluó en un estudio de estabilidad de vida útil isosincrónica, en el que 28 donantes proporcionaron N = 4 muestras en tres lotes, dos en el lote más joven (3 meses: R1 y R2) y 1 cada uno en los lotes más antiguos (9,2 meses y 19,2 meses). La concordancia positiva media (APA) fue del 100 % en las comparaciones entre lotes de la tabla 2 y del 90 % para el mismo lote (APA definida como #concordante/[#concordante + 0,5 * #discordante]).

Tabla 2. Reproducibilidad de los resultados del estudio de detección de variantes

Par de lotes	APA [IC del 95 %]	ANA [IC del 95 %]
Lote 1 (R1) frente al lote 1 (R2)	90 % (8/10) [51,8 %, 99,7 %]	99,99992 % [99,99955 %, 100 %]
Lote 1 (R1) frente al lote 2	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]
Lote 1 (R1) frente al lote 3	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]
Lote 2 frente al lote 3	100 % (9/9) [66,4 %, 100 %]	100 % [99,9997 %, 100 %]

Nota: Intervalo de confianza de Clopper Pearson del 95 %; R1: Réplica 1; R2: Réplica 2

*Se registró APA para aquellas variantes que superaron el límite de detección (LOD)

Se realizó el estudio de repetibilidad utilizando cuatro tubos de cada uno de los 33 pacientes y se compararon las determinaciones de las variantes por paciente entre los tubos. De las 37 variantes detectadas que superaron el LOD, 32 fueron 100 % concordantes entre los tubos, mientras que se observó que 5 variantes tenían al menos un fracaso. En la tabla 3 se muestran la APA y la concordancia negativa media (ANA).

Tabla 3. Repetibilidad de los resultados del estudio de detección de variantes

Número de pacientes	APA	ANA (en todo el panel)
33	95,65 %	99,9998 %

*Se registró APA para aquellas variantes que superaron el LOD

Según los datos obtenidos en los datos del estudio de reproducibilidad y repetibilidad, los tubos presentan precisión aceptable cuando se ejecutan en Guardant360 CDx.

3. Estabilidad del producto - Estudio de vida útil

Se evaluó la vida útil del producto conservando 3 lotes de tubos sin usar a 2 °C y 30 °C durante 0, 3, 7, 12 y 18 meses. Se expuso un lote a condiciones de transporte simuladas. Se extrajeron sangre y ADN libre de células utilizando el sistema QIASymphony SP uno u 8 días después de la extracción a temperatura ambiente. Se evaluó la detección de variantes en Guardant360 CDx para las muestras de los días 1 y 8, y se analizó la concordancia (Tabla 4). Los datos indican que existe una alta concordancia en la detección de variantes ($\geq 1 \times \text{LOD}$) entre la sangre analizada el día 1 y el día 8, y respaldan una vida útil del producto de hasta 18 meses a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C.

Tabla 4. Resultados del estudio de estabilidad de los tubos

Punto temporal (meses)	Número de muestras pareadas recogidas por lote	APA	ANA (en todo el panel)
0	20	100,0 % (8/8)	100 %
3	10	100,0 % (7/7)	100 %
7	10	90,9 % (5/6)	99,9999 %
12	10	100,0 % (5/5)	100 %
18	10	97,1 % (17/18)	99,9999 %

4. Estabilidad de la muestra - Conservación de sangre en un tubo

La estabilidad de la sangre se llevó a cabo en muestras conservadas durante siete días a temperatura ambiente (18 °C a 25 °C) en comparación con los tubos de referencia (procesados 1 día después de la extracción). Se recogieron cuatro tubos de cada paciente, uno de los cuales se usó como tubo de referencia y los 3 restantes se conservaron como se describe en la Tabla 5. Las muestras se procesaron y analizaron utilizando el ensayo Guardant360 CDx para determinar la concordancia de la detección de variantes en el LOD o por encima de este. Los datos respaldan la conservación de la sangre en el tubo durante hasta 7 días a temperatura ambiente, incluso cuando se somete a las condiciones de temperatura de verano e invierno.

Tabla 5. Condiciones y resultados del estudio de conservación de sangre

Condiciones de conservación durante el transporte	PPA [IC del 95 %] (n = 13)	NPA [IC del 95 %]
Conservación durante el verano	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9997 % [99,9990 %, 100 %]
Conservación durante el invierno	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9997 % [99,9990 %, 100 %]
Conservación a temperatura ambiente (18 °C a 25 °C)	100 % [75,3 %, 100 %]	99,9995 % [99,9986 %, 99,9999 %]

5. Interferencia

Se agregaron por separado sustancias de posible interferencia a los tubos Cell-Free DNA BCT. El tubo de referencia contenía la formulación del conservante normal, mientras que las dos condiciones incluían niveles elevados (2X) del Reactivo A o del Reactivo B utilizados para formular el conservante del tubo. El agregado de estas sustancias tuvo poco o ningún efecto sobre el rendimiento de Guardant360 CDx para la concordancia de variantes que alcanzaron o superaron el LOD (Tabla 6) en comparación con los criterios de aceptación (PPA ≥ 85 %, porcentaje de concordancia negativa [NPA] $\geq 99,8$ %).

Tabla 6. Resultados del estudio de sustancias de interferencia

Condición de conservación	PPA [IC del 95 %] (n = 5)	NPA [IC del 95 %]
Reactivo A (2X)	100 % [47,8 %, 100 %]	99,9998 % [99,9990 %, 100 %]
Reactivo B (2X)	100 % [47,8 %, 100 %]	99,9996 % [99,9987 %, 100 %]

6. Manejo de muestras - Mezcla y llenado insuficiente de los tubos

Se analizó la solidez del rendimiento de las muestras sometidas a diversas condiciones de manipulación en concordancia con el ensayo Guardant360 CDx con tubos de control (es decir, proporción de conservante normal o 10 inversiones) (Tablas 7 y 8).

Tabla 7. Condiciones de llenado insuficiente de sangre y resultados del estudio

Condición de la prueba	PPA [IC del 95 %] (n = 8)	NPA [IC del 95 %]
Conservante (2X)	100 % [63,1 %, 100 %]	99,9995 % [99,9985 %, 99,9999 %]

Tabla 8. Condiciones de mezcla de sangre y resultados del estudio

Condición de la prueba	PPA [IC del 95 %] (n = 8)	NPA [IC del 95 %]
Menos inversiones (5)	87,5 % [47,3 %, 99,7 %]	99,9992 % [99,9980 %, 99,9998 %]
Más inversiones (15)	87,5 % [47,3 %, 99,7 %]	99,9994 % [99,9983 %, 99,9999 %]

La mezcla inadecuada (<10 inversiones), retrasada o excesiva (>10 inversiones) puede generar resultados analíticos incorrectos o un bajo rendimiento del producto.

REFERENCIAS

- Clinical and Laboratory Standards Institute. GP41, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved Standard - Seventh Edition.

INFORMACIÓN SOBRE PEDIDOS

Llame a nuestro Departamento de Servicio al Cliente al número gratuito 800-228-6090 para obtener ayuda. Puede encontrar información adicional en línea en streck.com.

Venta bajo receta

GLOSARIO DE SÍMBOLOS

Visite streck.com/IFU/US

Patente de Canadá 2,690,651; Patente europea EP2228453; Otras patentes pendientes. Visite streck.com/patents para conocer las patentes que pueden aplicarse a este producto.



Streck
7002 S. 109 Street, La Vista, NE 68128 USA

350726-1
2020-12