



Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay



## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

## НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-I белка программируемой смерти в in vitro диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark

## ПРОИЗВОДСТВА

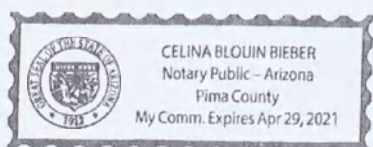
«Ventana Medical Systems, Inc.», 1910 E. Innovation Park Drive Tucson, AZ 85755 USA.

Approved by

Ventana Medical Systems, Inc

Date: 31-January, 2018

Fatima Pereira



State of Arizona )

)

County of Pima )

On this 31<sup>st</sup> day of January, 2018, before me personally appeared Fatima Pereira, whom I know personally, and acknowledged that she, executed the same.

  
Notary Public

2018

## VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay

**REF** 790-4860

07011571001

**IVD**  50

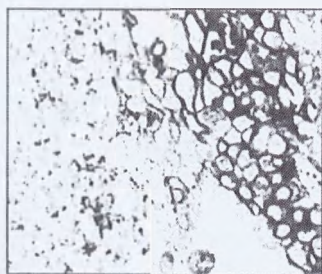


Рисунок 1. Экспрессия PD-L1 при немелкоклеточной карциноме легкого

Клиническая интерпретация окрашивания или его отсутствия должна дополняться гистологическими исследованиями и оценкой соответствующих контролей. Оценка должна проводиться квалифицированным патоморфологом в контексте истории болезни пациента и других диагностических тестов.

Данный продукт предназначен для диагностики *in vitro* (IVD).

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay представляет собой иммуногистохимический анализ, при котором используется кроличье моноклональное первичное антитело, которое связывается с PD-L1 в залитых парафинем тканевых срезах. Специфическое антитело можно визуализировать с помощью набора для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit, после чего используется набор для амплификации OptiView Amplification Kit. Дополнительная информация представлена в листках-вкладышах к наборам OptiView DAB IHC Detection Kit и OptiView Amplification Kit.

### ПРИНЦИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay использует кроличье моноклональное первичное антитело, которое связывается с PD-L1 в залитых парафинем тканевых срезах. Специфическое антитело можно визуализировать с помощью набора для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit, после чего используется набор для амплификации OptiView Amplification Kit. Дополнительная информация представлена в листках-вкладышах к наборам OptiView DAB IHC Detection Kit и OptiView Amplification Kit.

### ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ РЕАГЕНТЫ

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay содержит количество реагента, достаточное для проведения 50 тестов.

Один дозатор VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay объемом 5 мл содержит приблизительно 36 мкг кроличьего моноклонального антитела.

Антитело разведено в 0,05 M Tris-буферном солевом растворе, содержащем 0,01 M EDTA, 0,05 % раствор Brij-35 с 0,3 % белка-носителя и 0,05 % азида натрия в качестве консерванта.

Общая концентрация белка в реагенте составляет приблизительно 3 мг/мл. Концентрация специфических антител составляет приблизительно 7 мкг/мл.

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay содержит рекомбинантное кроличье моноклональное антитело, полученное из супернатанта очищенной клеточной культуры.

Более подробное описание следующих разделов представлено в соответствующем листке-вкладыше к набору для обнаружения VENTANA: 1) принцип использования; 2) необходимые, но не входящие в комплект поставки материалы и реагенты; 3) сбор образцов и подготовка к анализу; 4) процедуры контроля качества; 5) поиск и устранение проблем; 6) интерпретация результатов; 7) общие ограничения.

### НЕОБХОДИМЫЕ, НО НЕ ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

В комплект поставки не входят окрашивающие реагенты, такие как наборы для обнаружения VENTANA и вспомогательные компоненты, включая микропрепараты ткани для отрицательного и положительного контроля.

Для окрашивания могут потребоваться следующие реагенты и материалы:

1. Образцы небных миндалин человека, используемые в качестве контроля тканей
2. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (Cat. No. 790-4795 / 06683380001)
3. Предметные стекла для микроскопа (с положительным зарядом)
4. Этикетки со штрих-кодом
5. Коилпол (гистологической степени очистки)
6. Этанол или спиртосодержащий реагент (гистологической степени очистки)
  - 100 % раствор: неразбавленный этанол или спиртосодержащий реагент
  - 95 % раствор: смешать 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды
  - 80 % раствор: смешать 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды
7. Деионизированная или дистиллированная вода
8. OptiView DAB IHC Detection Kit (Cat. No. 760-700 / 06396500001)
9. OptiView Amplification Kit (Cat. No. 760-099 / 06396518001 (на 50 тестов) или 860-099 / 06718663001 (на 250 тестов))
10. EZ Prep Concentrate (10X) (Cat. No. 950-102 / 05279771001)
11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (Cat. No. 950-300 / 05353955001)
12. LCS (Predilute) (Cat. No. 650-010 / 05264839001) для использования на приборах для автоматического окрашивания препаратов BenchMark XT и GX
13. ULTRA LCS (Predilute) (Cat. No. 650-210 / 05424534001) для использования на приборе для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA
14. Cell Conditioning Solution 1 (CC1) (Cat. No. 950-124 / 05279801001) для использования на приборах для автоматического окрашивания препаратов BenchMark XT и GX
15. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (Cat. No. 950-224 / 05424569001) для использования на приборе для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA
16. Hematoxylin II counterstain (Cat. No. 790-2208 / 0527965001)
17. Bluing Reagent (Cat. No. 760-2037 / 05266769001)
18. Перманентная заключочная среда (Permount Fisher Cat. No. SP15-500 или эквивалентная)
19. Покровное стекло (достаточное для помещения образцов ткани под стекло, такое как VWR Cat. No. 48393-060)
20. Автоматическое устройство для заклеивания препаратов покровными стеклами (такое как Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)
21. Оптический микроскоп
22. Промокательные салфетки

Некоторые из перечисленных в листке-вкладыше продуктов в некоторых странах могут быть недоступны. Проконсультируйтесь с местным представителем службы поддержки.

### ХРАНЕНИЕ

После получения препарата и пока он не используется, его следует хранить при температуре 2–8 °C. Не замораживать.

Для обеспечения надлежащей сохранности реагента и стабильности антител после каждого использования необходимо менять крышку флакона-дозатора и сразу ставить его в холодильник в вертикальном положении.

На каждом флаконе-дозаторе с раствором антител указан срок годности. При соблюдении условий хранения реагент остается стабильным до даты, указанной на этикетке. Не использовать реагент после истечения срока годности.

### ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

При использовании наборов для обнаружения VENTANA и автоматических приборов для окрашивания препаратов BenchMark ULTRA, BenchMark XT или BenchMark GX данное первичное антитело можно применять для анализа подготовленных стандартным образом, фиксированных формалином и залитых парафином срезов тканей. Ventana рекомендует использовать 10 % нейтральный буферный формалин



(NBF) в качестве фиксатора, при этом тканевые срезы должны находиться в формалине не менее 6 часов, но и не более 72 часов. Время фиксации менее 6 часов может привести к потере интенсивности окрашивания на PD-L1. Используемое количество фиксатора должно составлять от 15 до 20 объемов ткани. За 24 часа фиксатор проникает в плотную ткань не более чем на 2–3 мм, а в пористую ткань — не более чем на 5 мм. Фиксацию можно проводить при комнатной температуре (15–25 °C).<sup>1,2</sup>

При обработке образцов такими фиксаторами, как спирт-формалин-уксусная кислота (AFA), фиксатор PREFER и другими спиртосодержащими фиксаторами наблюдалось отсутствие специфического окрашивания на PD-L1 при любом протестированном времени фиксации (1–72 часа). Поэтому их использование для данного метода не рекомендуется.

Необходимо получить срезы толщиной приблизительно 4 мкм и нанести их на положительно заряженные предметные стекла. Препараты следует окрашивать немедленно, поскольку антигенные свойства тканевых срезов могут уменьшаться со временем.

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики *in vitro* (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. Материалы человеческого или животного происхождения следует считать биологически опасными материалами и утилизировать, соблюдая все необходимые меры предосторожности.
4. Избегайте контакта реагентов с глазами или слизистыми оболочками. При попадании реагентов на чувствительные участки промойте их достаточным количеством воды.
5. Не допускайте микробного загрязнения реагентов, поскольку это может привести к получению неверных результатов.
6. Проконсультируйтесь с местными и/или государственными органами в отношении рекомендованного способа утилизации.
7. Дополнительная информация о безопасности содержится в паспорте безопасности продукта и руководстве по условным обозначениям и фразам риска на сайте [www.ventana.com](http://www.ventana.com).

#### ПРОЦЕДУРА ОКРАШИВАНИЯ

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay разработан для использования на приборах для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA, BenchMark XT или BenchMark GX в сочетании с Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, набором для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit, набором для амплификации OptiView Amplification Kit и вспомогательными реагентами. Процедура специфического окрашивания должна проводиться с использованием VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay. Рекомендуемый протокол окрашивания и необходимая процедура окрашивания приведены в таблице Таблица 1.

Данное антитело оптимизировано для инкубации в течение конкретных периодов времени, однако пользователь должен провести валидацию результатов, полученных с использованием данного реагента.

Параметры автоматических процедур могут быть отображены на экране, напечатаны и отредактированы согласно процедуре, описанной в руководстве пользователя, прилагаемом к соответствующему прибору. Подробная информация по процедурам иммуногистохимического окрашивания представлена в листке-вкладыше к набору для обнаружения VENTANA.

Таблица 1. Рекомендованный протокол окрашивания и необходимые процедуры окрашивания для VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay и Rabbit Monoclonal Negative Control Ig с использованием набора для обнаружения OptiView DAB IHC Detection Kit и набора для амплификации OptiView Amplification Kit на приборах для автоматического окрашивания BenchMark ULTRA, BenchMark XT или BenchMark GX.

|                        |  |                                                                                  |  |
|------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------|--|
| Процедура окрашивания: |  | ULTRA VENTANA PDL1 (SP142)<br>XT VENTANA PDL1 (SP142)<br>GX VENTANA PDL1 (SP142) |  |
| Этап протокола         |  | Ввод параметров                                                                  |  |
| Прогрев                |  | Дополнительно                                                                    |  |

|                                   |                                                                |                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Процедура окрашивания:            |                                                                | ULTRA VENTANA PDL1 (SP142)<br>XT VENTANA PDL1 (SP142)<br>GX VENTANA PDL1 (SP142) |
| Этап протокола                    | Ввод параметров                                                |                                                                                  |
| Антитела (первичные)              | Выбрано VENTANA PD-L1 (SP142)<br>или<br>отрицательный контроль |                                                                                  |
| Контр-окрашивание                 | Hematoxylin II, 4 минуты                                       |                                                                                  |
| Обработка после контр-окрашивания | Bluing, 4 минуты                                               |                                                                                  |

#### ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ РЕАГЕНТА

Для облегчения интерпретации результатов рекомендуется использовать соответствующее предметное стекло для отрицательного контроля реагента для каждого образца. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, антитело для отрицательного контроля реагента, специально подобрано для данного анализа и используется вместо первичного антитела для оценки неспецифического окрашивания.

#### КОНТРОЛЬ ТКАНИ

Примером положительного и отрицательного контроля тканей для данного анализа является ткань небной миндалины. Наличие окрашивания макрофагов и лимфоцитов на PD-L1 в зародышевых центрах и сетчатом эпителии крипт небных миндалин является элементом положительного контроля ткани. Отсутствие окрашивания в поверхностных слоях плоского эпителия и отрицательный результат при исследовании иммунокомпетентных клеток в интерфолликулярных зонах небных миндалин являются элементами отрицательного контроля ткани.

#### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ / ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характер окрашивания клеток при использовании VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay представляет собой частичное или полное кольцевое окрашивание мембраны опухолевых клеток (с цитоплазматическим компонентом или без него), а также точечное или линейное окрашивание мембран иммунокомпетентных клеток.

#### ОСОБЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Данный анализ не был валидирован для использования с цитологическими мазками или декальцифицированными образцами.

С помощью VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay была обнаружена потеря интенсивности окрашивания у тканевых срезов, хранившихся при комнатной температуре более 60 дней.

#### ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Для данного реагента были проведены тесты на специфичность, чувствительность и повторяемость окрашивания. Результаты

приведены ниже в таблице 2 и таблице 3, а также в разделе «Повторяемость».

#### Специфичность

Таблица 2. Специфичность окрашивания VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay определяли путем тестирования фиксированных формалином и залитых парафином здоровых тканей.

| Ткань           | Кол-во положительных случаев* / общее кол-во случаев | Ткань            | Кол-во положительных случаев* / общее кол-во случаев |
|-----------------|------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------|
| Надпочечник     | 1/3                                                  | Сердечная мышца  | 0/3                                                  |
| Мочевой пузырь  | 3/36**                                               | Скелетные мышцы  | 0/2                                                  |
| Молочная железа | 1/3                                                  | Миелоидная ткань | 0/2                                                  |

| Ткань            | Кол-во положительных случаев* / общее кол-во случаев | Ткань                 | Кол-во положительных случаев* / общее кол-во случаев |
|------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
| Мозжечок         | 0/3***                                               | Периферически е нервы | 0/3                                                  |
| Головной мозг    | 0/3                                                  | Яичник                | 0/3                                                  |
| Шейка матки      | 2/2                                                  | Поджелудочная железа  | 0/3****                                              |
| Толстый кишечник | 2/3                                                  | Паращитовидная железа | 0/2                                                  |
| Эндометрий       | 1/3                                                  | Простата              | 0/3                                                  |
| Пищевод          | 0/3                                                  | Слюнная железа        | 2/3                                                  |
| Гипофиз          | 0/3***                                               | Кожа                  | 0/3                                                  |
| Тонкая кишка     | 1/3                                                  | Селезенка             | 3/3                                                  |
| Почка            | 2/3                                                  | Желудок               | 0/3                                                  |
| Язычная железа   | 0/1                                                  | Яичко                 | 0/3***                                               |
| Печень           | 0/3                                                  | Тимус                 | 3/3                                                  |
| Легкое           | 1/25                                                 | Щитовидная железа     | 1/3                                                  |
| Лимфоузлы        | 3/3                                                  | Миндалины             | 3/3                                                  |
| Мезотелий        | 0/3                                                  |                       |                                                      |

\* Окрашивание иммунокомпетентных клеток. \*\* Очаговое окрашивание иммунокомпетентных клеток.

\*\*\* Очаговые точки DAB были обнаружены в 1 из 3 образцов ткани мозжечка и в 1 из 3 образцов ткани яичка.

\*\*\*\* Ядерное окрашивание обнаружено в 1 из 3 образцов ткани поджелудочной железы и в 1 из 3 образцов ткани гипофиза.

#### Чувствительность

Таблица 3. Чувствительность окрашивания VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay определяли путем тестирования различных фиксированных формалином и залитых парафином опухолевых тканей.

| Происхождение   | Патология                                                     | Кол-во положительных случаев / общее кол-во случаев |                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
|                 |                                                               | Иммунокомпетентные клетки                           | Опухолевые клетки |
| Брюшная полость | Злокачественная мезотелиома                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Спина           | Нейрофиброма                                                  | 1/1                                                 | 0/1               |
| Мочевой пузырь  | Злокачественная лейомиосаркома низкой степени дифференцировки | 0/1                                                 | 0/1               |
| Мочевой пузырь  | Переходноклеточная карцинома                                  | 1/1                                                 | 0/1               |

| Происхождение             | Патология                                                        | Кол-во положительных случаев / общее кол-во случаев |                   |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
|                           |                                                                  | Иммунокомпетентные клетки                           | Опухолевые клетки |
| Кость                     | Остеосаркома                                                     | 0/1                                                 | 0/1               |
| Молочная железа           | Инвазивная протоковая карцинома                                  | 1/1                                                 | 0/1               |
| Молочная железа           | Интрадуктальная карцинома с ранним инфильтратом                  | 1/1                                                 | 0/1               |
| Головной мозг             | Глиобластома                                                     | 0/1                                                 | 0/1               |
| Головной мозг             | Атипичная менингиома                                             | 0/1                                                 | 0/1               |
| Головной мозг             | Злокачественная эпендимома                                       | 0/1                                                 | 0/1               |
| Головной мозг             | Олигодендроглиома                                                | 0/1                                                 | 0/1               |
| Толстый кишечник          | Аденокарцинома                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Толстый кишечник          | Интерстициальная опухоль                                         | 0/1                                                 | 0/1               |
| Пищевод                   | Плоскоклеточная карцинома                                        | 0/1                                                 | 0/1               |
| Пищевод                   | Аденокарцинома                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Стенка кишечника          | Аденокарцинома                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Стенка кишечника          | Стромальная саркома                                              | 1/1                                                 | 0/1               |
| Почка                     | Светлоклеточная карцинома                                        | 1/1                                                 | 0/1               |
| Печень                    | Гепатоцеллюлярная карцинома                                      | 0/1                                                 | 0/1               |
| Печень                    | Гепатобластома                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Легкое                    | Аденокарцинома                                                   | 0/1                                                 | 0/1               |
| Легкое                    | Недифференцированная мелкоклеточная карцинома                    | 1/1                                                 | 0/1               |
| Легкое                    | Плоскоклеточная карцинома                                        | 1/1                                                 | 0/1               |
| Лимфоузлы                 | Диффузная В-клеточная лимфома                                    | 1/1*                                                | 1/1*              |
| Лимфоузлы                 | Лимфома Ходжкина                                                 | 1/1                                                 | 0/1               |
| Средостение               | Диффузная В-клеточная лимфома                                    | 1/1*                                                | 1/1*              |
| Гладкая мышца             | Злокачественная лейомиосаркома умеренной степени дифференцировки | 1/1                                                 | 0/1               |
| Поперечно-полосатая мышца | Эмбриональная рабдомиосаркома                                    | 0/1                                                 | 0/1               |
| Яичник                    | Серозная аденокарцинома                                          | 1/1                                                 | 0/1               |

fl.

| Происхождение            | Патология                                                                  | Кол-во положительных случаев / общее кол-во случаев |                   |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
|                          |                                                                            | Иммунокомпетентные клетки                           | Опухолевые клетки |
| Яичник                   | Аденокарцинома                                                             | 1/1                                                 | 0/1               |
| Поджелудочная железа     | Инсулинома                                                                 | 0/1                                                 | 0/1               |
| Поджелудочная железа     | Аденокарцинома                                                             | 1/1                                                 | 0/1               |
| Полость малого таза      | Анапластическая крупноклеточная лимфома                                    | 1/1*                                                | 1/1*              |
| Простата                 | Аденокарцинома                                                             | 0/2                                                 | 0/2               |
| Прямая кишка             | Аденокарцинома                                                             | 1/1                                                 | 1/1               |
| Прямая кишка             | Злокачественная интерстициальная опухоль умеренной степени дифференцировки | 0/1                                                 | 0/1               |
| Прямая кишка             | Злокачественная меланома                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Забрюшинное пространство | Нейробластома                                                              | 1/1                                                 | 0/1               |
| Забрюшинное пространство | Веретеноклеточная рабдомиосаркома                                          | 0/1                                                 | 0/1               |
| Кожа                     | Базальноклеточная карцинома                                                | 1/1                                                 | 0/1               |
| Кожа                     | Плоскоклеточная карцинома                                                  | 1/1                                                 | 0/1               |
| Селезенка                | Диффузная В-клеточная лимфома                                              | 1/1*                                                | 1/1*              |
| Желудок                  | Перстневидноклеточная карцинома                                            | 1/1                                                 | 0/1               |
| Яичко                    | Семинома                                                                   | 1/1                                                 | 0/1               |
| Яичко                    | Эмбриональная карцинома                                                    | 0/1                                                 | 0/1               |
| Щитовидная железа        | Медуллярная карцинома                                                      | 0/1                                                 | 0/1               |
| Щитовидная железа        | Папиллярная карцинома                                                      | 0/1                                                 | 1/1               |
| Шейка матки              | Плоскоклеточная карцинома                                                  | 2/2                                                 | 0/2               |
| Матка                    | Лейомиома                                                                  | 0/1                                                 | 0/1               |
| Матка                    | Аденокарцинома                                                             | 1/1                                                 | 0/1               |
| Матка                    | Светлоклеточная карцинома эндометрия                                       | 1/1                                                 | 1/1               |

\* Окрашивание опухолевых клеток и иммунокомпетентных клеток не подлежит дифференцированию.

#### Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность

Исследования параметров повторяемости для VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay проводились с целью определения:

- Воспроизводимости результатов между партиями антитела.
- Воспроизводимости результатов в пределах одного цикла и между циклами на приборе для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA.
- Воспроизводимости результатов между платформами на приборах для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA, BenchMark XT и BenchMark GX.
- Воспроизводимости результатов в пределах платформы на приборах для автоматического окрашивания препаратов BenchMark XT и BenchMark GX и платформой прибора для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA.

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2011.
2. CLSI. Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document IHA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

#### ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

BENCHMARK, OPTIVIEW, VENTANA и логотип VENTANA являются зарегистрированными торговыми марками компании Roche.

Все остальные товарные знаки являются собственностью других соответствующих владельцев.

© 2016 Ventana Medical Systems, Inc.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Ventana Medical Systems, Inc.  
1910 E. Innovation Park Drive  
Tucson, Arizona 85755  
USA  
+1 520 887 2155  
+1 800 227 2155 (USA)



[www.ventana.com](http://www.ventana.com)



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim  
Germany

CE

*Handwritten signature*

**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**
**V2.0**

Полное наименование изделия на русском языке.

Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в *in vitro* диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark

(далее по тексту может использоваться Reagent Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay, Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay, reagent PD-L1 (SP142) IHC Assay).

**Назначение**

Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay предназначен для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти (programmed death-ligand 1 — PD-L1) в опухолевых клетках и иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, в фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) срезах опухолевой ткани, окрашенных с помощью прибора для автоматического окрашивания препаратов серии BenchMark.

Клиническая интерпретация окрашивания или его отсутствия должна дополняться гистологическими исследованиями и оценкой соответствующих контролей. Оценка должна проводиться квалифицированным патоморфологом в контексте истории болезни пациента и других диагностических тестов.

Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay предназначен для *in vitro* использования при (IVD) диагностике.

Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay является реагентом для иммуногистохимической оценки, в котором используется кроличье моноклональное первичное антитело (SP142), к лиганда-1 белку программируемой смерти (B7-H1, CD274). Он распознает трансмембраносвязанный гликопротеин с молекулярной массой 45-55 кДа. При использовании данного антитела наблюдается окрашивание мембранного и/или цитоплазматического характера.

**Состав (информация о компонентах).**

Подробный состав описан в разделе «Предоставленные реагенты» данной инструкции.

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay содержит следующие материалы животного происхождения:

| Название материала                                                                           | Характер                            | Тип                                                                                                          | Источник            | Поставщик                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| Кроличье моноклональное первичное антитело, к лиганда-1 белку программируемой смерти (SP142) | Потенциальный возбудитель инфекции* | Очищенное рекомбинантное кроличье моноклональное антитело с протеином А в фосфатно-солевом буферном растворе | Кролик              | «Спринг Байосайенс» (Spring Bioscience)  |
| Козий глобулин                                                                               | Потенциальный возбудитель инфекции* | Преимущественно гамма-глобулин                                                                               | Фракция Кона II-III | *Сигма (Sigma)                           |
| Казеин                                                                                       | Потенциальный возбудитель инфекции* | Очищенный порошок                                                                                            | Коровье молоко      | «Сигма Кемикал Ко.» (Sigma Chemical Co.) |

\* Материалы, являющиеся потенциальными возбудителями инфекции, могут содержать инфекционные жизнеспособные трансмиссивные агенты, хотя и с низкой вероятностью заражения, и включают все материалы человеческого и животного происхождения, в том числе образцы для плановых диагностических исследований и материалы неизвестного происхождения.

**Принцип метода определения.**

Иммуногистохимическое окрашивание. В целом, иммуногистохимическое окрашивание обеспечивает визуализацию антигенов путем последовательного нанесения специфического антитела (первичное антитело), связывающегося с антигеном, вторичного антитела (связывающее антитело), связывающегося с первичным антителом, ферментным комплексом и хромогенным субстратом с промежуточными стадиями промывки. Ферментативная активация хромогена приводит к видимому окрашиванию продуктов реакции на антигенных участках. Затем препарат можно окрасить контрастным красителем и поместить под покровное стекло. Результаты анализируются при помощи оптического микроскопа. Они облегчают дифференциальную диагностику патофизиологических процессов, которые могут быть связаны или не связаны с определенным антигеном. Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична. Результаты должны интерпретироваться квалифицированным патоморфологом с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

**Подготовка образца к проведению анализа.**

При использовании наборов для обнаружения VENTANA и автоматических приборов для окрашивания препаратов BenchMark ULTRA, BenchMark XT или BenchMark GX данный реагент VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay можно применять для анализа подготовленных стандартным образом, фиксированных формалином и залитых парафином срезов тканей.

Ventana рекомендует использовать 10 % нейтральный буферный формалин (NBF) в качестве фиксатора, при этом тканевые срезы должны находиться в формалине не менее 6 часов, но и не более 72 часов. Время фиксации менее 6 часов может привести к уменьшению интенсивности окрашивания на PD-L1.

Используемое количество фиксатора должно составлять от 15 до 20 объемов ткани. За 24 часа фиксатор проникает в плотную ткань не более чем на 2-3 мм, а в пористую ткань — не более чем на 5 мм. Фиксацию можно проводить при комнатной температуре (15–25 °C).

При обработке образцов такими фиксаторами, как спирт-формалин-уксусная кислота (АФА), фиксатор PREFER и другими спиртосодержащими фиксаторами наблюдалось отсутствие специфического окрашивания на PD-L1 при любом протестированном времени фиксации (1–72 часа). Поэтому их использование для данного метода не рекомендуется.

Необходимо получить срезы толщиной приблизительно 4 мкм и нанести их на положительно заряженные предметные стекла.

Процедура получения тканевых срезов идентична для разных видов ткани.

Препараты следует окрашивать немедленно, поскольку антигенные свойства тканевых срезов могут уменьшаться со временем.

**Общие ограничения**

1. IHC является многоступенчатым диагностическим процессом, который требует от персонала специальной подготовки по выбору необходимых реагентов, тканей, способов фиксации, обработки и подготовки иммуногистохимического препарата, а также интерпретации результатов окрашивания.

2. На результаты окрашивания ткани влияет обращение с тканью и обработка ее перед окрашиванием. Ненадлежащая фиксация, замораживание, оттаивание, промывка, просушка, нагрев, выполнение срезов или загрязнение другими тканями или жидкостями может привести к появлению артефактов, захвату антитела или получению ложноотрицательных результатов. Противоречивые результаты могут быть следствием различий в методах фиксации и заливки или внутренней неоднородности ткани.

3. Избыточное или неполное контрастное окрашивание может негативно повлиять на правильность интерпретации результатов.

4. Данный продукт не предназначен для использования в проточной цитометрии. Проверка характеристик не проводилась.

**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**
**V2.0**

5. Клиническая интерпретация окрашивания либо его отсутствия должна также дополняться морфологическими исследованиями, контролями системного уровня и результатами других диагностических тестов. Квалифицированный патоморфолог обязан знать характеристики используемых антител, реагентов и способов интерпретации окрашенного препарата. Окрашивание должно проводиться в сертифицированной и лицензированной лаборатории под контролем патоморфолога, который несет ответственность за просмотр окрашенных препаратов и обеспечение достоверности положительных и отрицательных контролей.

6. Реагенты компании Ventana Medical Systems, Inc. в комплекте поставки имеют оптимальную концентрацию для применения в соответствии с прилагаемой инструкцией. Любое отклонение от рекомендованных процедур проведения теста может привести к тому, что ожидаемые результаты будут недействительными. Необходимо использовать и документировать надлежащие контроли. Пользователи, которые отклоняются от рекомендованных процедур проведения теста, должны принимать на себя всю ответственность за интерпретацию результатов пациента.

7. При использовании реагентов с тканями, которые ранее не тестировались, могут возникать неожиданные реакции. В связи с биологическим разнообразием экспрессии антигена в опухолях и других патологических тканях полностью исключить возможность непредусмотренной реактивности нельзя даже для тех тканей, на которых данные реагенты уже тестировались.

8. Ткани пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, содержащие поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), могут показывать неспецифическое окрашивание при обработке пероксидазой хрена.

9. Ложноположительные результаты могут возникать вследствие неиммунологического связывания белков или продуктов реакции в субстрате. Ложноположительные результаты возможны из-за псевдопероксидазной активности (за счет эритроцитов), активности эндогенных пероксидаз (цитохром C) или из-за эндогенного биотина (например, в печени, головном мозге, молочных железах и почках) в зависимости от используемого иммунологического красителя.

10. Как и в любом иммуногистохимическом тесте, отрицательный результат означает, что антиген не обнаружен. Это не равнозначно отсутствию антигена в анализируемых клетках или ткани.

**Меры предосторожности и предупреждения**

- Только для in vitro диагностики (IVD).
- Только для профессионального использования
- Используйте защитную одежду и перчатки.

**Срок годности**

Срок годности максимально 24 месяца с даты производства. Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay следует хранить при 2-8 °C. Не замораживать!

**Стабильность**

До вскрытия упаковки дозатор с раствором антител можно хранить – максимально 24 месяца с даты производства. После вскрытия дозатор с раствором антител можно хранить при 2-8 °C – максимально 24 месяца с даты производства.

**Комплект поставки**

VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay поставляется в пластиковом дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит достаточное количество реагента для проведения 50 тестов.

В комплект поставки VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay не входят окрашивающие реагенты, такие как набор для визуализации VENTANA, а также вспомогательные материалы, в том числе микропрепараты для отрицательного и положительного контролей. В таблице 1 приведен перечень материалов, которые могут потребоваться для окрашивания:

Таблица 1.

| Наименование изделия                                                                                                        | № по каталогу                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Образцы небных миндалин человека, используемые в качестве контроля тканей*                                                  |                                            |
| Отрицательный контроль Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) в составе                                                  | 760-1029<br>06683380001                    |
| Предметные стекла для микроскопа (с положительным зарядом)*                                                                 |                                            |
| Этикетки со штрих-кодом - Лента с наклейками на стекла, 1 рулон x 500 наклеек (Label, Blank, Flap, Roll (540))              | 05247829001                                |
| Ксилол (гистологической степени очистки)*                                                                                   |                                            |
| Этанол или спиртосодержащий реагент (гистологической степени очистки)*                                                      |                                            |
| 100 % раствор: неразбавленный этанол или спиртосодержащий реагент                                                           |                                            |
| 95 % раствор: смешать 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды                    |                                            |
| 80 % раствор: смешать 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды                   |                                            |
| Деионизированная или дистиллированная вода*                                                                                 |                                            |
| Усилитель сигнала OptiView Amplification Kit                                                                                | 760-099 /<br>06396518001<br>(на 50 тестов) |
| Система детекции OptiView DAB IHC Detection Kit                                                                             | 760-700<br>06396500001                     |
| EZ Prep Concentrate (10X) (Раствор для проведения депарафинизации, концентрированный)                                       | 950-102<br>05279771001                     |
| Reaction Buffer Concentrate (10X) (Реакционный буфер (концентрат - 10X))                                                    | 950-300<br>05353955001                     |
| ULTRA LCS (Жидкое покрывное стекло высокотемпературное, разведенное)                                                        | 650-010<br>05264839001                     |
| CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный)                                                    | 950-124<br>05279801001                     |
| ULTRA CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный)                                              | 950-224<br>05424569001                     |
| Hematoxylin II (Гистологический краситель Гематоксилин II ≤ 60%)                                                            | 790-2208<br>05277965001                    |
| Bluing Reagent (Реагент для придания окраске синего цвета)                                                                  | 760-2037<br>05266769001                    |
| Перманентная заключочная среда (Permount Fisher Cat. No. SP15-500 или эквивалентная)*                                       |                                            |
| Покровное стекло (достаточное для помещения образцов ткани под стекло, такое как VWR Cat. No. 48393-060)*                   |                                            |
| Автоматическое устройство для заклеивания препаратов покрывными стеклами (такое как Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)* |                                            |
| Оптический микроскоп*                                                                                                       |                                            |
| Промокательные салфетки*                                                                                                    |                                            |

**Примечание:**

- 1) Отрицательный контроль Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) в составе (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-11166 от 30.12.2011 г.)
- 2) Лента с наклейками на стекла, 1 рулон x 500 наклеек (Label, Blank, Flap, Roll (540)) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-08976 от 21.01.2017 г.)
- 3) Система детекции OptiView DAB IHC Detection Kit (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012-12679 от 17.08.2012 г.)
- 4) Усилитель сигнала OptiView Amplification Kit (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012-12679 от 17.08.2012 г.)
- 5) EZ Prep Concentrate (10X) (Раствор для проведения депарафинизации, концентрированный) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.)
- 6) Reaction Buffer Concentrate (10X) (Реакционный буфер (концентрат - 10X)) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.)

**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**
**V2.0**

- 7) ULTRA LCS (Жидкое покрывное стекло высокотемпературное, разведенное) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.).
  - 8) CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.).
  - 9) ULTRA CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.).
  - 10) Hematoxylin II (Гистологический краситель Гематоксилин II ≤ 60%) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.).
  - 11) Bluing Reagent (Реагент для придания окраске синего цвета) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 03.02.2016 г.).
- \*Выбирается на усмотрение пользователя.

Реагент VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay предназначен для использования со следующими приборами серии Ventana Benchmark:

- BenchMark GX (Иммуногистостейнер автоматический BenchMark GX с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-08976 от 27.01.2017г.))
- BenchMark XT (Иммуностейнер автоматический Ventana BenchMark XT с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05251 от 28.01.2016 г.))
- BenchMark ULTRA (Иммуностейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05250 от 28.01.2016 г.)).

**Интерпретация окрашивания**

Характер окрашивания клеток при использовании VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay представляет собой частичное или полное кольцевое окрашивание мембраны опухолевых клеток (с цитоплазматическим компонентом или без него), а также точечное или линейное окрашивание мембран иммунокомпетентных клеток.

**Аналитическая специфичность**

В таблице 2 (основная часть инструкции V2.0) приводятся краткие сведения об иммунореактивности (аналитическая специфичность) реагента VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay при использовании рекомендуемой панели нормальных тканей. С использованием реагента VENTANA PD-L1 (SP142) проводилось окрашивание иммунных клеток оцениваемых нормальных тканей. Окрашивание иммунных клеток выявлено в тканях, где наличие популяций лимфоцитов было прогнозируемым, включая каждые три тканевых образца лимфатического узла, селезенки, миндалин и тимуса. Никакое специфическое окрашивание, отличное от нормальных иммунных клеток, не наблюдалось в нормальных тканях.

Данные исследования подтверждают предполагаемое использование реагента для определения наличия или отсутствия окрашивания PD-L1.

Неожиданных результатов испытанные типы тканей не продемонстрировали. Экспрессия белка PD-L1, наблюдаемая в данных исследованиях, согласуется с данными, описанными в научной литературе<sup>3,4,5</sup>.

**Аналитическая чувствительность**

В таблице 3 (основная часть инструкции V2.0) приводятся краткие сведения об иммунореактивности (аналитическая чувствительность) в массивах неопластических тканей.

В тканевой матрице неопластических тканей 34 тканевых образца продемонстрировали окрашивание реагентом VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay опухолевых клеток (ОК) или инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (ИК).

Специфического окрашивания других клеток кроме нормальных иммунных клеток в нормальных тканях тканевых матрицах с нормальными тканями, в нормальных тканях тканевых матрицах с неопластическими тканями или в образцах паратиреоидных желез не наблюдалось.

Фоновое окрашивание во всех тканях было зарегистрировано на уровне ≤ 0,5, ни в одном случае фоновое окрашивание не являлось препятствием для клинической интерпретации ткани. Перекрестная реактивность не наблюдалась ни в одном испытуемом образце нормальных или неопластических тканей.

Неожиданных результатов испытанные типы тканей не продемонстрировали. Экспрессия белка PD-L1, наблюдаемая в данных исследованиях, согласуется с данными, описанными в научной литературе<sup>3,4,5</sup>.

**Диагностическая чувствительность и специфичность.**

Было проведено валидационное исследование с целью продемонстрировать соответствие реагента VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay предполагаемому использованию в лабораторных условиях потребителя и продемонстрировать соответствие эксплуатационных качеств реагента запросам потребителя.

При помощи реагента VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay было выполнено окрашивание каждой тканевой матрицы с образцами ткани легких, мочевого пузыря и нескольких органов в лаборатории CAP/CLIA, заданный объем выборки в совокупности составлял более 200 уникальных случаев. Лаборатория CAP/CLIA, расположенная на территории компании «Вентана», выступала в качестве представителя лаборатории потребителя компании «Вентана». Данная лаборатория не связана с разработкой и подходит для представления потребителя по причине тесных взаимоотношений и знании потребностей заказчика, а также ожиданий в отношении изделий. Кроме того, как и многие лаборатории нашего потребителя, она имеет сертификаты CAP и CLIA; в настоящем валидационном исследовании использовались стандартные лабораторные методы.

Анализ окрашенных образцов тканевой матрицы был произведен патоморфологом, который оценивал фоновое окрашивание, морфологию, а также наличие окрашивания опухолевых клеток (ОК) или иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль (ИК). Каждый случай оценивался как положительный или отрицательный в зависимости от наличия окрашивания опухолевых клеток и/или иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, с помощью реагента VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay. Фоновое окрашивание оценивалось как приемлемое или неприемлемое. Результат расценивается как приемлемый, если антитело не приводит к фоновому окрашиванию или перекрестной реактивности, которые мешают интерпретации, у 90 или более процентов образцов окрашенных образцов тканей. Морфология также оценивалась как приемлемая или неприемлемая.

Приемлемый результат оценки фона и морфологии тканевой матрицы легочной ткани (100%; 100%), тканевой матрицы ткани мочевого пузыря (98,2%; 96,4%) и тканевой матрицы ткани нескольких органов (100%; 100%) указывает на то, что реагент не препятствует интерпретации анализа различных неопластических тканей.

Окрашивание опухолевых клеток и иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих ткань опухоли, наблюдалось в тканевой матрице легочной ткани (ОК – 37,1%; ИК – 82,6%), тканевой матрице ткани мочевого пузыря (ОК – 24,1%; ИК – 70,4%) и тканевой матрице ткани нескольких органов (ОК – 15,5%; ИК – 42,3%), демонстрируя тем самым способность реагента должным образом окрашивать опухолевые клетки и иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, в неопластических тканях. На основании результатов данного исследования сочетание приемлемого результата фоновое окрашивания, морфологии и наличия окрашивания ОК и ИК в различных неопластических тканях показывает, что реагент VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay соответствует целевому использованию изделия в лабораторных условиях потребителя и отвечает запросам потребителя.

Неожиданных результатов испытанные типы тканей не продемонстрировали. Экспрессия PD-L1, наблюдаемая в данных исследованиях, согласуется с данными, описанными в научной литературе<sup>3,4,5</sup>.

**Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность  
Критерии приемлемости:**

**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**

V2.0

**Воспроизводимость результатов между партиями реагента (intra-run).**

Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем у 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным в рамках одного цикла на одной платформе.

**Воспроизводимости результатов в пределах одного цикла и между циклами на приборе для автоматического окрашивания препаратов BenchMark ULTRA (inter-run)**

Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным в рамках одного цикла на одной платформе в течение пяти не последовательных дней по одному протоколу окрашивания.

**Внутриплатформенная воспроизводимость (BenchMark ULTRA): (intra-plarform)** Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным на трех платформах BenchMark ULTRA по одному протоколу окрашивания.

**Внутриплатформенная воспроизводимость (BenchMark XT): (intra-plarform)**

Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным на трех платформах BenchMark XT по одному протоколу окрашивания.

**Внутриплатформенная воспроизводимость (BenchMark GX): (intra-plarform)** Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным на трех платформах BenchMark GX по одному протоколу окрашивания.

**Межплатформенная воспроизводимость: (inter-plarform)**

Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным на платформах BenchMark XT, BenchMark ULTRA и BenchMark GX.

**Критерий приемлемости для фона:** Реагент VENTANA к PD-L1 (SP142) IHC Assay должен обеспечивать такое неспецифическое окрашивание фона, при котором интенсивность фоновое окрашивания не меньше чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным 0,5 балла фоновое окрашивания.

**Толщина срезов ткани.**

Толщина срезов ткани была оценена с помощью анализа 12 образцов немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Двойные срезы по 3, 4, 5, 6 и 7 мкм (микрон) были окрашены при помощи реагента VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay, и была выполнена оценка экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующие опухоль. Квалифицированный патоморфолог провел анализ замаскированных и рандомизированных образцов. При окрашивании реагентом VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay все ткани вне зависимости от толщины среза продемонстрировали надлежащее специфическое окрашивание на PD-L1 и соответствующие уровни фоновое окрашивания.

В рамках диапазона исследованной толщины срезов был сделан вывод о том, что реагент VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay

должным образом окрашивает опухолевые клетки и иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, в тканях немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) вне зависимости от толщины среза ткани в рамках 3, 4, 5, 6 и 7 мкм.

В маркировке изделия не требуется указывать ограничение толщины среза ткани.

Компания Ventana рекомендует использовать образцы NSCLC толщиной 4 микрона для окрашивания при анализе VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay.

**Упаковка**

Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в *in vitro* диагностике к иммунотейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark поставляется в пластиковой дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит достаточное количество реагента для проведения 50 тестов.

На каждой упаковочной коробке находится магнитная «кнопка памяти», которая содержит всю необходимую информацию о реагенте.

Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммунотейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Первичная упаковка - дозатор.

Материал: полипропилен

Вес: 20,5 гр ( $\pm 0,2$  гр)

Объем: 34,1 см<sup>3</sup> ( $\pm 0,2$  см<sup>3</sup>)

Размеры дозатора:

Высота: 126,7 мм ( $\pm 2$  мм)

Длина: 62,7 мм ( $\pm 1$  мм)

Ширина: 37,9 мм ( $\pm 1$  мм)

Толщина стенок: 0,98 мм ( $\pm 0,03$  мм)

Вторичная упаковка: коробка из мелованной бумаги (размеры (длина x ширина x высота) не более (66,7 x 54,0 x 149,2) мм, магнитная «кнопка памяти» (диаметр не более 17 мм). Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

**Маркировка**

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС производитель использует следующие символы и знаки:



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V2.0

| Символ | Определение                                           | Символ | Определение                                             |
|--------|-------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------|
|        | Смотрите инструкцию по применению                     |        | Для диагностики <i>in vitro</i>                         |
|        | Каталожный номер                                      |        | Код партии                                              |
|        | Производитель                                         |        | Использовать до (срок годности)                         |
|        | CE-маркировка                                         |        | Предостережение, обращайтесь к инструкции по применению |
|        | Содержит достаточно для n-исследований                |        | Пригоден для вторичной переработки                      |
|        | Температурные ограничения                             |        | Не использовать повторно                                |
|        | Уполномоченный представитель в Европейском сообществе |        | Штрих-код                                               |
|        | Предупреждения                                        |        | Глобальный номер предмета торговли                      |

**Маркировка дозатора**

Логотип производителя  
Наименование изделия  
Объем дозатора (концентрация специфических антител)  
Каталожный номер  
Код партии  
Срок годности (использовать до)  
Глобальный номер предмета торговли  
Количество исследований, которые можно сделать  
Температура хранения  
Производственный код  
CE-маркировка  
Предупреждение для диагностики *in-vitro*  
Знак «Не использовать повторно»  
Знак «Предостережение, обращайтесь к инструкции по применению»

**Маркировка картонной упаковки**

Логотип производителя  
Наименование изделия  
Объем дозатора (концентрация специфических антител)  
Каталожный номер  
Код партии  
Срок годности  
Количество тестов, которые можно сделать  
Температура хранения  
Предупреждение для диагностики *in-vitro*  
CE-маркировка  
Штрих-код  
Производственный код  
Глобальный номер предмета торговли  
Предупреждение - не использовать повторно  
Полное название, адрес, телефон производителя  
Ссылка на электронную инструкцию на русском языке  
Название и адрес Уполномоченного представителя в Европейском сообществе  
Страна происхождения  
Обозначение, что пригодно для вторичной переработки

**Макет маркировки на русском языке**

«Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в *in vitro* диагностике к иммуноестейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark»

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_  
Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 24 мес. с момента производства, дату изготовления см. в сертификате анализа)  
Температура хранения см. на упаковке  
Номер лота см. на упаковке  
Производитель: «Ventana Medical Systems, Inc.», США, 1910 E. Innovation Park Drive, Tucson AZ 85755 USA  
Изделие предназначено для диагностики *in-vitro*  
Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трудовая площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception\_dia@roche.com

Кат. номер. 07011571001 (790-4860)

**Условия транспортировки**

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании Ventana Medical Systems, Inc. («Вентана Медикал Системс, Инк.») или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

**Требования к охране окружающей среды**

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

**Стерилизация**

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

**Утилизация**

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Reagent Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в *in vitro* диагностике к иммуноестейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark с истекшим сроком годности или использованные дозаторы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями. Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

**Утилизация отходов упаковки.**

Упаковка продукции Ventana Medical Systems, Inc. («Вентана Медикал Системс, Инк.») разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

**Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.**

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического

**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**
**V2.0**

материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

**Гарантийные обязательства**

Производитель (компания Ventana Medical Systems, Inc. («Вентана Медикал Системс, Инк.»)) гарантирует, что Pearent Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в in vitro диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке.

Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует стабильность Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay по назначению в условиях, предусмотренных производителем. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ Ventana Medical Systems, Inc. («Вентана Медикал Системс, Инк.») НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трунная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

**Претензии по качеству (рекламация)**

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

**Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:**

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трунная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

**Список использованной литературы:**

3. «Взаимодействие PD-L1 на опухолевых клетках с PD-1 на опухоль-специфических Т-клетках как механизм ускользания от иммунологического надзора: значение для иммунотерапии опухолей» - Кристиан Бланк, Томас Ф. Гайевски, Андреас Маккенсен («Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T-cells as a mechanism of immune evasion: implications for

tumor immunotherapy» - Christian Blank, Thomas F. Gajewski, Andreas Mackensen).

4. «Опухолеассоциированный белок B7-H1 способствует апоптозу Т-клеток: потенциальный механизм ускользания опухоли от иммунологического надзора» - Хайдун Дун, Скотт Е. Стром, Дива Р. Саломао, Хидэто Тамура, Фумия Хирано, Даллас Б. Флайс, Патрик К. Рош, Цзюнь Лу, Гэфэн Чжу, Кодзи Тамада, Ванда А. Леннон, Эстебан Целис и Липин Чань.

(«Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion» - HAIDONG DONG, SCOTT E. STROME, DIVA R. SALOMAO, HIDETO TAMURA, FUMIYA HIRANO, DALLAS B. FLIES, PATRICK C. ROCHE, JUN LU, GEFENG ZHU, KOJI TAMADA, VANDA A. LENNON, ESTEBAN CELIS & LIEPING CHEN).

5. «Влияние метаболического пути PD-L1/PD-1 на истощение Т-лимфоцитов: обновленная информация о последствиях хронических инфекций и ускользании опухоли от механизмов иммунологического надзора» - Кристиан Бланк • Андре Маккенсен («Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion» - Christian Blank, Andreas Mackensen).



[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «Вентана Медикал Системс, Инк.»]

Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.),  
1910 Е. Инновейшн Парк Драйв Тусон, Аризона 85755 США (1910 E. Innovation Park  
Drive Tucson, AZ 85755 USA).

**Утверждено**  
**компанией «Вентана Медикал Системс, Инк.»**

**Дата:** 31 января 2018 г.

/подпись/

**Фатима Перейра**

Штат Аризона )

)

Округ Пима )

Сегодня, 31 января 2018 г., ко мне лично явилась Фатима Перейра, известная мне лично, и подтвердила, что она подписала данный документ.

/подпись/

Нотариус

[Штамп:

Селина Блуин Бибер

Нотариус штата Аризона

Округ Пима

Моя лицензия действительна до 29 апреля 2021 г.]

2018 г.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Программа аккредитации лабораторий Коллегии американских патологов. Патологоанатомический контрольный перечень, 2011 г. (College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2011).
2. Институт клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). Обеспечение качества контроля проектирования и внедрения иммуногистохимических анализов: утвержденное руководство. Издание второе. Документ ИКЛС I/LA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). Институт клинических и лабораторных стандартов, 940 Запад-Вэлли-роуд, офис 1400, Уэйн, штат Пенсильвания, 19087-1898 США (CLSI. Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document I/LA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.)

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Клепнёвым Виктором Игоревичем.

**ПОДПИСЬ**

Российская Федерация

Город Москва

Седьмого февраля две тысячи восемнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Клепнева Виктора Игоревича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2018-19-636

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.

**ПОДПИСЬ**

Гербовая печать  
нотариуса г.Москвы  
Акимова Г.Б.

Всего прошнуровано, пронумеровано  
и скреплено печатью 13 лист(а)(ов)

Нотариус

**ПОДПИСЬ**



Российская Федерация

Город Москва

Седьмого февраля две тысячи восемнадцатого года.

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2018-19-637

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 140 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 700 руб.



Г.Б. Акимов

Всего прошито, пронумеровано, скреплено  
печатью 13 лист(а) (ов)

Нотариус

Г.Б. АКИМОВ