Abbott Ireland Diagnostics Division,
Finisklin Business Park,
Sligo, Ireland

Tel. +353 43 3331000
Fax +353 43 3331001

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC)
CERTIFIED CORRECT IN ALL GOOD FAITH

Abbott Mary Harty 24/07/2019 Authorised Official

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC) AUTHORISED CERTIFICATE OF ORIGIN

I, Celine Curran, Regulatory Affairs Specialist, Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland, hereby certify that the attached documents that keep the number of pages indicated below are the Instruction for Use. These documents are in a full accordance with actual manuals of manufacturer.

Я, Селин Кюран, Специалист регуляторного отдела, Эбботт Диагностическое Подразделение Ирландия, Финисклин Бизнес Парк, Слайго, Ирландия (Celine Curran, Regulatory Affairs Specialist, Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland), настоящим удостоверяю, что прилагаемые документы в нижеприведенном объеме страниц, являются инструкциями по применению. Эти документы полностью соответствуют фактической документации производителя.

Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical devise)

Набор реагентов для количественного определения альфа-фетопротеина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека или амниотической жидкости на иммунохимических анализаторах Alinity i «АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)»

По тексту инструкции встречаются варианты наименований медицинских изделий, приведенные в таблице ниже, которые являются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes the followings true and equivalent short names of medical devices listed in table):

Наименование на английском языке	Наименование медицинского изделия на русском языке	Сокращенное наименование (по тексту документа)
Alinity i AFP Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения альфа-фетопротеина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека или амниотической жидкости на иммунохимических анализаторах Alinity i «АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)»	АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)
Alinity i AFP Controls)	Контрольные материалы для подтверждения воспроизводимости и правильности количественного определения альфа-фетопротеина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека или амниотической жидкости на иммунохимических анализаторах Alinity i «АФП Контрольные материалы (Alinity i AFP Controls)»	АФП Контрольные материалы (Alinity i AFP Controls)

ЭЛЕКТРОННАЯ КОПИЯ ОФОРМЛЕНА ЦЕНТРОМ ИСПЫТАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Abbott Ireland Diagnostics Division,
Finisklin Business Park,
Sligo, Ireland

Tel. +353 43 3331000
Fax +353 43 3331001

Abbott

Alinity i AFP Calibrators	Калибраторы для обеспечения правильности количественного определения альфа-фетопротеина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека или амниотической жидкости на иммунохимических анализаторах Alinity i «АФП Калибраторы (Alinity i AFP Calibrators)»	АФП Калибраторы (Alinity i AFP Calibrators)

Состав:

#	Title	Number of pages
1.	Instruction for Use for the Alinity i AFP Reagent Kit with ADDENDUM for Russia.	12
2.	Инструкция по применению « АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)» с ПРИЛОЖЕНИЕМ для России.	14

Signed: _____ Date: 24 July 2019

Celine Curran,
Regulatory Affairs Specialist
Abbott Ireland Diagnostics Division
Finisklin Business Park, Sligo, Ireland

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Alinity i

AFP Reagent Kit

en
AFP
07P90
G71264R02
B7P900

Read Highlighted Changes: Revised March 2018.

REF 07P9020
REF 07P9030

Instructions must be carefully followed. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from these instructions.

WARNING: The concentration of alpha-fetoprotein (AFP) in a given specimen, determined with assays from different manufacturers, can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the AFP assay used. Values obtained with different assay methods cannot be used interchangeably. If, in the course of monitoring a patient, the assay method used for determining AFP levels serially is changed, additional sequential testing should be carried out. Before changing assays, the laboratory MUST:

1. For Cancer Management - Confirm baseline values for patients being serially monitored.
2. For Prenatal Testing - Establish a range of expected values for the new assay based on serum or plasma and amniotic fluid from pregnant women with confirmed gestational age.

NAME

Alinity i AFP Reagent Kit

INTENDED USE

The Alinity i AFP assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) used for the quantitative determination of alpha-fetoprotein (AFP) on the Alinity i analyzer in:

1. Human serum or plasma to aid in monitoring disease progression during the course of disease and treatment of patients with nonseminomatous testicular cancer.
2. Human serum, plasma, and amniotic fluid at 15 to 21 weeks gestation to aid in the detection of fetal open neural tube defects (NTD). Test results when used in conjunction with ultrasonography or amniography are a safe and effective aid in the detection of fetal open NTD.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

The discovery of alpha-fetoprotein (AFP) in fetal serum was first recorded by Bergstrand and Czar in 1956.[1] Alpha-fetoprotein is a single polypeptide chain glycoprotein with a molecular weight of approximately 70 000 daltons. The physicochemical properties and amino acid composition are similar to those of albumin.[2, 3] Synthesis of AFP occurs primarily in the liver and yolk sac of the fetus. It is secreted into fetal serum, reaching a peak at about 13 weeks gestation and gradually declining thereafter. Elevated serum AFP levels subsequently reappear during pregnancy and in conjunction with several malignant diseases.

Cancer Management

Alpha-fetoprotein was first described as a human tumor-associated protein in 1964 by Tatarinov.[4] Since then, it has been shown that elevation of serum AFP above values typically found in healthy individuals occurs in several malignant diseases,[5-8] most notably nonseminomatous testicular cancer and primary hepatocellular carcinoma. In the case of nonseminomatous testicular cancer, a direct relationship has been observed between the incidence of elevated AFP levels and the stage of disease.[9, 10] Elevated AFP levels have also been observed in patients diagnosed as having seminoma with nonseminomatous elements but have not been observed in patients with pure seminoma.[9, 11, 12] Human chorionic gonadotropin (hCG) and AFP are also important prognostic indicators of survival rate among patients with advanced nonseminomatous germ cell testicular tumors.[13]

The usefulness of AFP measurements in the management of patients with nonseminomatous testicular cancers has been well documented.[7, 11, 14] For patients in clinical remission following treatment, AFP levels generally decrease.[11] Post-operative AFP values which fail to return to normal strongly suggest the presence of residual tumor.[6, 7, 11] Tumor recurrence is often accompanied by a rise in AFP before progressive disease is clinically evident.[7, 9]

Greater than 70% of patients with primary hepatocellular carcinoma have been reported to have elevated levels of serum AFP.[5, 6, 15] Elevated AFP levels have occasionally been found in association with gastrointestinal tract cancers with and without liver metastases[16] and only rarely in other malignancies.[5, 6] Serum AFP has been found to be elevated during pregnancy, in diseases such as ataxia telangiectasia, hereditary tyrosinemia, teratocarcinoma and in benign hepatic conditions such as acute viral hepatitis, chronic active hepatitis and cirrhosis.[6, 15, 17] Elevation of serum AFP in benign hepatic diseases is usually transient.[5]

AFP testing is not recommended as a screening procedure to detect cancer in the general population.

Prenatal Testing

Many studies have confirmed the utility of AFP in the early detection of fetal open neural tube defects (NTD).[18-20] In the US, NTD, primarily anencephaly and spina bifida, occur at the rate of between 1 and 2 per 1000 live births and are among the most common major congenital malformations.[21, 31] The incidence of NTD varies geographically and across racial groups.[22-26]

Anencephaly is incompatible with life and accounts for one-third to one-half of all NTD. Open spina bifida can vary widely in severity.

Reports from the scientific literature suggest additional factors to be considered when assessing the risk of an NTD being present.[22-28] One is the effect of maternal weight. Maternal blood volume, as reflected by maternal weight, has been reported to affect maternal serum AFP (MSAFP) concentration in maternal circulation; the higher the maternal weight, the lower the MSAFP concentration.[26-29] Another factor to consider is maternal diabetes. Insulin dependent diabetic women reportedly have MSAFP levels significantly lower than non-diabetic women and an increased incidence of NTD.[27, 28, 30] Maternal serum AFP levels in the black population average about 10% higher than MSAFP values in the non-black population. An adjustment factor or use of an appropriate normative data base have been suggested in the literature.[25, 26]

Amniotic fluid AFP (AFAFP) levels peak at about 13 weeks gestation after which they rapidly decline until about 22 weeks gestation and then gradually decline until term. Transfer of AFP into maternal circulation is accomplished primarily through diffusion across the placenta.[31] If the fetus has an open neural tube defect, AFP is thought to leak directly into the amniotic fluid (AF) causing unexpectedly high levels of AFAFP. Subsequently, the AFAFP reaches the maternal circulation, thus producing abnormally elevated levels of MSAFP. Certain fetal abnormalities such as congenital renal disease and esophageal atresia also show AFAFP elevations.[32, 33] Other fetal distress situations such as omphalocele or gastroschisis, defective kidneys, threatened abortion, prematurity and sometimes fetal

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

demise[34-37] may exhibit abnormally high levels of MSAFP. Increased MSAFP values are also seen in multiple pregnancies[38] and in normal singleton pregnancies in which the gestational age has been underestimated. Low MSAFP values have been associated with molar pregnancy, missed abortion, pseudocyesis, overestimated gestational age and Down Syndrome.[29, 39]

In a report on over 18 000 pregnancies, the U.K. Collaborative Study has established multiples of the median (MoM) as the preferred way to express AFP results.[18] The median AFP value for each gestational week is first determined; then individual AFP levels are reported as multiples of this value. This method of expression facilitates comparison of AFP test results across gestational weeks and between laboratories.

AFP testing during pregnancy is recommended as an effective way to determine those women potentially at risk of carrying a fetus affected with an open NTD. Used in conjunction with other confirmatory procedures such as ultrasonography or amniography, measurement of AFP serves as an important tool in the care and management of these patients.

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

This assay is a two-step immunoassay for the quantitative determination of AFP in human serum, plasma and amniotic fluid using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) technology.

Sample and anti-AFP coated paramagnetic microparticles are combined and incubated. The AFP present in the sample binds to the anti-AFP coated microparticles. The mixture is washed. Anti-AFP acridinium-labeled conjugate is added to create a reaction mixture and incubated. Following a wash cycle, Pre-Trigger and Trigger Solutions are added.

The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs). There is a direct relationship between the amount of AFP in the sample and the RLUs detected by the system optics.

For additional information on system and assay technology, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

Kit Contents

Alinity i AFP Reagent Kit 07P90

NOTE: Some kit sizes are not available in all countries. Please contact your local distributor.

Volumes (mL) listed in the table below indicate the volume per cartridge.

REF	07P9020	07P9030
Tests per cartridge	100	600
Number of cartridges per kit	2	2
Tests per kit	200	1200
MICROPARTICLES	4.2 mL	16.8 mL
CONJUGATE	4.2 mL	16.3 mL

MICROPARTICLES Anti-AFP (mouse, monoclonal) coated microparticles in MES buffer with protein (bovine) stabilizer. Minimum concentration: 0.1% solids. Preservative: ProClin 300.

CONJUGATE Anti-AFP (mouse, monoclonal) acridinium-labeled conjugate in MES buffer with protein (bovine) stabilizer. Minimum concentration: 400 ng/mL. Preservatives: antimicrobial agents and sodium azide.

Warnings and Precautions

- IVD
- For *In Vitro* Diagnostic Use

Safety Precautions

CAUTION: This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human-sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens. Biosafety Level 2 or other appropriate biosafety practices should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.[40-43]

The following warnings and precautions apply to: MICROPARTICLES	
WARNING	Contains methylisothiazolones.
H317	May cause an allergic skin reaction.
Prevention	
P261	Avoid breathing mist / vapors / spray.
P272	Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280	Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.
Response	
P302+P352	IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313	If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.
P362+P364	Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
Disposal	
P501	Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

The following warnings and precautions apply to: CONJUGATE	
Contains sodium azide.	
EUH032	Contact with acids liberates very toxic gas.
P501	Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.

For a detailed discussion of safety precautions during system operation, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 8.

Reagent Handling

- Upon receipt, gently invert the unopened reagent kit by rotating it over and back for a full 180 degrees, 5 times with green label stripe facing up and then 5 times with green label stripe facing down. This ensures that liquid covers all sides of the bottles within the cartridges. During reagent shipment, microparticles can settle on the reagent septum.
  - Place a check in the square on the reagent kit to indicate to others that the inversions have been completed.
- After mixing, place reagent cartridges in an upright position for 1 hour before use to allow bubbles that may have formed to dissipate.
- If a reagent cartridge is dropped, place in an upright position for 1 hour before use to allow bubbles that may have formed to dissipate.
- Reagents are susceptible to the formation of foam and bubbles. Bubbles may interfere with the detection of the reagent level in the cartridge and cause insufficient reagent aspiration that may adversely affect results.

For a detailed discussion of reagent handling precautions during system operation, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 7.

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Reagent Storage

	Storage Temperature	Maximum Storage Time	Additional Storage Instructions
Unopened	2 to 8°C	Until expiration date	Store in upright position. If cartridge does not remain upright, gently invert the cartridge 10 times and place in an upright position for 1 hour before use.
Onboard	System Temperature	30 days	
Opened	2 to 8°C	Until expiration date	Store in upright position. If cartridge does not remain upright during storage, discard the cartridge. Do not reuse original reagent caps or replacement caps due to the risk of contamination and potential to compromise reagent performance.

Reagents may be stored on or off the system. If removed from the system, store reagents with new replacement caps in an upright position at 2 to 8°C. For reagents stored off the system, it is recommended that they be stored in their original trays or boxes to ensure they remain upright.

For information on unloading reagents, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Indications of Reagent Deterioration

Deterioration of the reagents may be indicated when a calibration error occurs or a control value is out of the specified range. Associated test results are invalid, and samples must be retested. Assay recalibration may be necessary.

For troubleshooting information, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 10.

INSTRUMENT PROCEDURE

The Alinity i AFP assay file must be installed on the Alinity i analyzer prior to performing the assay.

For detailed information on assay file installation and viewing and editing assay parameters, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 2.

For information on printing assay parameters, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

For a detailed description of system procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual.

Alternate Result Units

Edit assay parameter "Result Units" to select an alternate unit.

Conversion formula:

(Concentration in Default result unit) x (Conversion factor) = (Concentration in Alternate result unit)

Default Result Unit	Conversion Factor	Alternate Result Unit
ng/mL	0.83	IU/mL

To convert amniotic fluid values to µg/mL, divide the reported AFP concentration (ng/mL) by 1000, as this calculation is not performed automatically.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

Specimen Types

Serum, plasma, or amniotic fluid specimens may be used with the Alinity i AFP assay.

Other specimen types and collection tube types have not been verified with this assay.

Specimen Types	Collection Tubes
Serum	Serum
	Serum separator
Plasma	Sodium heparin
	Lithium heparin
	Dipotassium EDTA
	Sodium EDTA

- Performance has not been established for the use of cadaveric specimens or the use of bodily fluids other than human serum, plasma, or amniotic fluid.
- Serum or plasma specimens should be collected aseptically in such a way as to avoid hemolysis.
- For maternal serum or plasma analysis, the blood specimen should be collected prior to the initiation of amniocentesis. It has been demonstrated that increased levels of AFP may occur in maternal serum or plasma following amniocentesis.[44]
- When serial specimens are being evaluated, the same type of specimen should be used.
- Amniotic fluid should be collected aseptically with appropriate precautions relative to both fetal and maternal safety by appropriately trained personnel. Visibly bloodstained specimens should be examined for the presence of fetal blood cells by using the Kleihauer-Betke technique and/or fetal hemoglobin by electrophoresis, immunoelectrophoresis, or other available techniques. Amniotic fluid specimens contaminated with fetal blood may exhibit abnormally high AFP values which may lead to misinterpretation of test results.
- The instrument does not provide the capability to verify specimen types. It is the responsibility of the operator to verify that the correct specimen types are used in the assay.

Specimen Conditions

- Do not use:
  - heat-inactivated specimens
  - pooled specimens
  - grossly hemolyzed specimens
  - specimens with obvious microbial contamination
- For accurate results, serum and plasma specimens should be free of fibrin, red blood cells, and other particulate matter. Serum specimens from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy may contain fibrin due to incomplete clot formation.
- To prevent cross contamination, use of disposable pipettes or pipette tips is recommended.

Preparation for Analysis

- Follow the tube manufacturer's processing instructions for collection tubes. Gravity separation is not sufficient for specimen preparation.
- Specimens should be free of bubbles. Remove bubbles with an applicator stick before analysis. Use a new applicator stick for each specimen to prevent cross-contamination.

To ensure consistency in results, recentrifuge specimens prior to testing if

- they contain fibrin, red blood cells, or other particulate matter.

NOTE: If fibrin, red blood cells, or other particulate matter are observed, mix by low speed vortex or by inverting 10 times prior to recentrifugation.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Prepare frozen specimens as follows:

- Frozen specimens must be completely thawed before mixing.
- Mix thawed specimens thoroughly by low speed vortex or by inverting 10 times.
- Visually inspect the specimens. If layering or stratification is observed, mix until specimens are visibly homogeneous.
- If specimens are not mixed thoroughly, inconsistent results may be obtained.
- Recentrifuge specimens.

Recentrifugation of Specimens

- Transfer specimens to a centrifuge tube and centrifuge at a minimum of 100 000 g-minutes.
- Examples of acceptable time and force ranges that meet this criterion are listed in the table below.

  Centrifugation time using alternate RCF values can be calculated using the following formula:

$$\text{Minimum Centrifugation time (minutes)} = \frac{100\,000 \text{ g-minutes}}{\text{RCF}}$$

Recentrifugation Time (Minutes)	RCF (x g)	g-Minutes
10	10 000	100 000
20	5000	100 000
40	2500	100 000

$$RCF = 1.12 \times r_{max} \text{ (rpm/1000)}^2$$

RCF - The relative centrifugal force generated during centrifugation.

rpm - The revolutions per minute of the rotor on which the specimens are being spun (usually the digital readout on the centrifuge will indicate the rpm).

Centrifugation Time - The time should be measured from the time the rotor reaches the required RCF or rpm to the time it begins decelerating.

r_{max} - Radius of the rotor in millimeters. NOTE: If custom tube adapters (i.e., adapters not defined by the centrifuge manufacturer) are used, then the radius (rmax) should be manually measured in millimeters and the RCF calculated.

g-minutes - The unit of measure for the product of RCF (× g) and centrifugation time (minutes).

- Transfer clarified specimen to a sample cup or secondary tube for testing. For centrifuged specimens with a lipid layer, transfer only the clarified specimen and not the lipemic material.

Specimen Storage

Specimen Type	Temperature	Maximum Storage Time	Special Instructions
Serum/ Plasma	Room temperature	3 days	Specimens may be stored on or off the clot, red blood cells, or separator gel.
	2 to 8°C	7 days	Specimens may be stored on or off the clot, red blood cells, or separator gel. If testing will be delayed more than 7 days, remove serum or plasma from the clot, red blood cells, or separator gel and store frozen at -20°C or colder. Avoid more than 5 freeze/thaw cycles.
Amniotic Fluid	Room temperature	2 days	
	2 to 8°C	5 days	If testing will be delayed more than 5 days, store frozen at -20°C or colder. Avoid more than 3 freeze/thaw cycles.

Specimen Shipping

Package and label specimens in compliance with applicable state, federal, and international regulations covering the transport of clinical specimens and infectious substances.

PROCEDURE

Materials Provided

07P90 Alinity i AFP Reagent Kit

Materials Required but not Provided

- Alinity i AFP assay file
- 07P9001 Alinity i AFP Calibrators
- 07P9010 Alinity i AFP Controls or other commercially available controls
- 09P1540 Alinity i Multi-Assay Manual Diluent
- **Alinity Trigger Solution**
- **Alinity Pre-Trigger Solution**
- **Alinity i-series Concentrated Wash Buffer**

For information on materials required for operation of the instrument, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 1.

For information on materials required for maintenance procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 9.

Assay Procedure

For a detailed description of how to run an assay, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

- If using primary or aliquot tubes, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 4 to ensure sufficient specimen is present.
- To minimize the effects of evaporation, verify adequate sample cup volume is present prior to running the test.
- Maximum number of replicates sampled from the same sample cup: 10
  - Priority:
    - Sample volume for first test: 75 µL
    - Sample volume for each additional test from same sample cup: 25 µL
  - ≤ 3 hours on the reagent and sample manager:
    - Sample volume for first test: 150 µL
    - Sample volume for each additional test from same sample cup: 25 µL
  - > 3 hours on the reagent and sample manager:
    - Replace with a fresh aliquot of sample.
- Refer to the Alinity i AFP calibrator package insert and Alinity i AFP control package insert for preparation and usage.
- For general operating procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.
- For optimal performance, it is important to perform routine maintenance as described in the Alinity ci-series Operations Manual, Section 9. Perform maintenance more frequently when required by laboratory procedures.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Sample Dilution Procedures

Samples with an AFP value exceeding 2000.00 ng/mL (1660.00 IU/mL) are flagged with the code "> 2000.00 ng/mL" (> 1660.00 IU/mL) and may be diluted with the either the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

Automated Dilution Protocols

Automated Dilution Protocol for Serum or Plasma Specimens

If the Automated Dilution Protocol is chosen, use the 1:10 dilution for serum or plasma. The system automatically calculates the concentration of the sample before dilution and reports the result.

Dilutions other than the automated 1:10 serum or plasma dilution should be done manually.

Automated Dilution Protocol for Amniotic Fluid Specimens

NOTE: Amniotic fluid specimens must be diluted.

If the Automated Dilution Protocol is chosen, amniotic fluid **MUST ONLY USE** the 1:40 dilution. The system automatically calculates the concentration of the sample before dilution and reports the result.

Dilutions other than the automated 1:40 amniotic fluid dilution should be done manually.

Manual Dilution Procedure

Manual Dilution Procedure for All Specimen Types

NOTE: The Alinity i Multi-Assay Manual Diluent must be used when performing the Manual Dilution Procedure.

For a 1:20 dilution, add 50 µL of the patient specimen to 950 µL of the Alinity i Multi-Assay Manual Diluent. For a 1:101 dilution, add 10 µL of the patient specimen to 1 mL of the Alinity i Multi-Assay Manual Diluent.

The operator must enter the dilution factor in the Specimen or Control tab of the Create Order screen. The system will use this dilution factor to automatically calculate the concentration of the sample and report the result.

If the operator does not enter the dilution factor, the result must be manually multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result. If a diluted sample result is less than the lower value of the measuring interval of 2.00 ng/mL (1.66 IU/mL), do not report the result. Rerun using an appropriate dilution.

For detailed information on ordering dilutions, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Calibration

For instructions on performing a calibration, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Each assay control must be tested to evaluate the assay calibration.

Once a calibration is accepted and stored, all subsequent samples may be tested without further calibration unless:

- A reagent kit with a new lot number is used.
- Daily quality control results are outside of statistically-based quality control limits used to monitor and control system performance, as described in the Quality Control Procedures section of this package insert.
  - If statistically-based quality control limits are not available, then the calibration should not exceed a 30-day limit for recalibration frequency.

This assay may require recalibration after maintenance to critical parts or subsystems or after service procedures have been performed.

Quality Control Procedures

The recommended control requirement for the Alinity i AFP assay is that a single sample of each control level be tested once every 24 hours each day of use.

Additional controls may be tested in accordance with local, state, and/or federal regulations or accreditation requirements and your laboratory's quality control policy.

To establish statistically-based control limits, each laboratory should establish its own concentration target and ranges for new control lots at each clinically relevant control level. This can be accomplished by assaying a minimum of 20 replicates over several (3-5) days and using the reported results to establish the expected average (target) and variability about this average (range) for the laboratory. Sources of variation that should be included in this study in order to be representative of future system performance include:

- Multiple stored calibrations
- Multiple reagent lots
- Multiple calibrator lots
- Multiple processing modules (if applicable)
- Data points collected at different times of the day

Refer to published guidelines for information or general control recommendation, for example Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document C24-A3 or other published guidelines, for general quality control recommendations.[45]

- If more frequent control monitoring is required, follow the established quality control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not meet the acceptance criteria defined by your laboratory, sample results may be suspect. Follow the established quality control procedures for your laboratory. Recalibration may be necessary. For troubleshooting information, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 10.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent or calibrator lot.

After the median AFP values have been established for maternal serum/plasma and amniotic fluid, the control means should remain within acceptable limits set by the laboratory. The acceptability of each calibration should be closely monitored by the controls using guidance from CLSI I/LA25-A2,[46] the National Academy of Clinical Biochemistry,[47] and/or the laboratories internal operating procedures to detect any shifts which may require assay recalibration or re-evaluation of the maternal serum/plasma and amniotic fluid medians.

Commercial controls should be used according to the guidelines and recommendations of the control manufacturer. Concentration ranges provided in the control package insert should be used only for guidance.

For any control material in use, the laboratory should ensure that the matrix of the control material is suitable for use in the assay per the assay package insert.

Quality Control Guidance

Refer to "Basic QC Practices" by James O Westgard, Ph.D. for guidance on laboratory quality control practices.[48]

Verification of Assay Claims

For protocols to verify package insert claims, refer to Verification of Assay Claims in the Alinity ci-series Operations Manual.

RESULTS

Calculation

The Alinity i AFP assay utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method (4PLC, Y-weighted) to generate a calibration and results.

For information on alternate result units, refer to the INSTRUMENT PROCEDURE, Alternate Result Units section of this package insert.

Flags

Some results may contain information in the Flags field. For a description of the flags that may appear in this field, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Measuring Interval

Measuring interval is defined as the range of values in ng/mL (IU/mL) which meets the limits of acceptable performance for linearity, imprecision, and bias.

The measuring interval of the Alinity i AFP assay is 2.00 to 2000.00 ng/mL (1.66 to 1660.00 IU/mL).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- If the AFP results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, results should be used in conjunction with other data: e.g., symptoms, results of other tests, clinical impressions, etc.
- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA).[49, 50] Specimens containing HAMA may produce anomalous values when tested with assay kits such as Alinity i AFP that employ mouse monoclonal antibodies.[49]
- Heterophilic antibodies in human serum can react with reagent immunoglobulins, interfering with *in vitro* immunoassays.[51] Patients routinely exposed to animals or to animal serum products can be prone to this interference and anomalous results may be observed. Additional information may be required for diagnosis.
- Although the Alinity i AFP assay is specifically designed to minimize the effects of HAMA and heterophilic antibodies, assay results that are not consistent with other clinical observations may require additional information for diagnosis.
- The Alinity i AFP assay is a valuable aid in the management of nonseminomatous testicular cancer patients when used in conjunction with information available from the clinical evaluation and other diagnostic procedures. Increased serum AFP concentrations have also been observed in ataxia telangiectasia, hereditary tyrosinemia, primary hepatocellular carcinoma, teratocarcinoma, gastrointestinal tract cancers with and without liver metastases and in benign hepatic conditions such as acute viral hepatitis, chronic active hepatitis and cirrhosis.
- The Alinity i AFP assay should not be used as a cancer screening test.
- Valid measurements of AFP in maternal serum or plasma CANNOT be made after amniocentesis; therefore, maternal serum or plasma specimens MUST be drawn PRIOR to amniocentesis. For further information, refer to the SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS section in this package insert.
- Amniotic fluid specimens contaminated with fetal blood may exhibit abnormally high AFP values which may lead to misinterpretation of test results. Visibly bloodstained specimens should be examined for the presence of fetal blood cells by using the Kleihauer-Betke technique and/or fetal hemoglobin by electrophoresis, immunoelectrophoresis, or other available techniques. For further information, refer to the SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS section in this package insert.
- The reliability of MSAFP evaluation in prenatal testing is dependent upon the accurate determination of gestational age. An inaccurate estimation of gestational age may result in an inaccurate estimation of risk of NTD. When gestational age is uncertain, a reliable ultrasound examination is important.
- While elevated levels of MSAFP indicate increased risk of NTD, they are not diagnostic. Increased serum AFP concentrations have been seen in some cancers and some nonmalignant diseases as described above and, thus, may be indicative of maternal conditions. Other conditions including placental malformations, open fetal malformations such as omphalocele or gastroschisis (ventral wall defects), fetal kidney abnormalities, threatened or imminent abortion and fetal demise are associated with elevated levels of MSAFP. Elevated MSAFP levels have also been associated with premature deliveries and low birth weights and have been seen in multiple births. Rarely, singleton, viable and unaffected pregnancies may exhibit elevated MSAFP levels. Confirmatory testing, such as amniocentesis for AFAFP evaluation, high resolution ultrasonography or amniography is an essential part of the AFP testing process.
- Refer to the SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS section of this package insert for specimen limitations.

EXPECTED VALUES

This study was performed on the ARCHITECT i System.

Representative performance data are provided in this section. Results obtained in individual laboratories may vary.

It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics.

The distribution of ARCHITECT AFP values was determined in 400 specimens from apparently healthy individuals (200 males and 200 females), in 238 patients with nonmalignant diseases and in 224 patients diagnosed with malignant diseases. The data are summarized in the following tables.

Distribution of ARCHITECT AFP Values

		Distribution of Values (%) by AFP Concentration Range in ng/mL						
Group/ Category	n	0 - 8.78	>8.78 - 15.00	>15 - 200	>200 - 500	>500 - 1000	>1000 - 2000	>2000
Apparently Healthy Subjects	400	97.5	2.0	0.5[a]	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] These 2 samples had AFP concentrations of 25.16 and 27.81 ng/mL.

The observed nonparametric central 95% of the 400 apparently healthy individuals ranged from 0.89 to 8.78 ng/mL. It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the population of interest.

Distribution of ARCHITECT AFP Values

		Distribution of Values (%) by AFP Concentration Range in ng/mL						
Group/ Category	n	0 - 8.78	>8.78 - 15.00	>15 - 200	>200 - 500	>500 - 1000	>1000 - 2000	>2000
Nonmalignant Disease								
Cirrhosis	49	98.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Genitourinary	26	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hepatitis	149	90.6	6.7	2.0	0.0	0.0	0.0	0.7
Pancreatitis	14	92.9	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Malignant Disease[a]								
Gastrointestinal	64	98.4	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hepatocellular	29	69.0	0.0	17.2	0.0	0.0	0.0	13.8
Pancreatic	34	85.3	0.0	5.9	2.9	0.0	2.9	2.9
Nonseminoma Testicular	72	87.5	1.4	9.7	1.4	0.0	0.0	0.0
Seminoma Testicular	25	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] The nonseminoma testicular samples were from treated patients. The disease status was unknown for specimens from the other malignant diseases.

AFP Values in Maternal Serum and Amniotic Fluid

Due to variations in populations at different locations, it is important for each laboratory to establish its own medians for each gestational week for maternal serum and amniotic fluid. AFP values should be expressed as multiples of the median (MoM) as shown in the calculation below:

$$\text{MoM} = \frac{\text{Specimen AFP Concentration}}{\text{Median AFP Concentration for Gestational Week}}$$

Each laboratory should attempt to gather approximately 100 or more specimens for each gestational week in order to arrive at median values,[52] then utilize a cutoff value (MoM) which most closely suits its needs for specificity and sensitivity.

A total of 685 maternal serum and 687 amniotic fluid specimens from unaffected or low-risk singleton pregnancies were evaluated with the ARCHITECT AFP assay. The AFP values expressed as the regressed medians and multiples of the regressed medians (MoM) for gestational weeks 15 to 21 are shown in the following tables.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Maternal Serum AFP

Gestational Week	n	Regressed Medians[a] (ng/mL)	Multiples of Regressed Medians (ng/mL) 2.0	2.5	3.0
15	101	32.17	64.35	80.44	96.52
16	95	36.86	73.73	92.16	110.59
17	102	42.24	84.48	105.60	126.72
18	103	48.40	96.79	120.99	145.19
19	101	55.45	110.90	138.63	166.35
20	106	63.53	127.07	158.84	190.60
21	77	72.80	145.59	181.99	218.39

[a] The regressed median values were determined using a weighted log-linear regression analysis.[18]

Amniotic Fluid AFP

Gestational Week	n	Regressed Medians[a] (µg/mL)	Multiples of Regressed Medians (µg/mL) 2.0	2.5	3.0
15	104	16.41	32.82	41.02	49.22
16	108	13.38	26.76	33.45	40.14
17	105	10.91	21.82	27.27	32.72
18	109	8.89	17.79	22.23	26.68
19	102	7.25	14.50	18.13	21.75
20	97	5.91	11.83	14.78	17.74
21	62	4.82	9.64	12.05	14.46

[a] The regressed median values were determined using a weighted log-linear regression analysis.[18]

Note: AFP values were assigned on the basis of completed gestational weeks. For example, a specimen obtained on gestational day 132 (week 18, day 6) was assigned week 18, because the gestation had only completed 18 gestational weeks, plus 6 days.

Clinical Specificity and Sensitivity

The specificity and sensitivity estimates (and associated 95% confidence intervals) of the ARCHITECT AFP assay were determined for maternal serum and amniotic fluid at various multiples of the median (MoM). As defined here, specificity is the probability that the test will be negative in the absence of open NTD and sensitivity is the probability that the test will be positive in the presence of open NTD.

The specificity table represents data gathered on unaffected singleton pregnancies from 15 to 21 weeks gestation using the ARCHITECT AFP assay. The data are summarized in the following table.

Specimen Type	n	Specificity (95% Confidence interval) by Multiples of the Median (MoM) 2.0	2.5	3.0
Maternal Serum	682	95.45% (93.61%, 96.89%)	98.24% (96.95%, 99.09%)	99.71% (98.94%, 99.96%)
Amniotic Fluid	222	98.65% (96.10%, 99.72%)	99.10% (96.78%, 99.89%)	99.55% (97.52%, 99.99%)

The sensitivity table represents data gathered on confirmed affected, singleton pregnancies using the ARCHITECT AFP assay. The data are summarized in the following table.

Specimen Type	n	Sensitivity (95% Confidence interval) by Multiples of the Median (MoM) 2.0	2.5	3.0
Maternal Serum	21	95.24% (76.18%, 99.88%)	80.95% (58.09%, 94.55%)	71.43% (47.82%, 88.72%)
Amniotic Fluid	19	100.00% (82.35%, 100.00%)	94.74% (73.97%, 99.87%)	94.74% (73.97%, 99.87%)

AFP Serial Monitoring Performance

In conjunction with physical examination, histology/pathology, and other clinical evaluation procedures, changes observed in serial AFP assay values should be evaluated when monitoring nonseminomatous testicular cancer.

The reference change value (RCV) was used to determine if a significant change in AFP occurred.[53] For this calculation, the RCV for each assay (ARCHITECT AFP and the comparator) was derived by taking into account the published biological variation for AFP[54] and the total imprecision of the specific assay. The RCV for the ARCHITECT AFP method was calculated to be 39.22% and that of the comparator to be 39.98%. A minimum of 3 serial samples were obtained from each of 72 subjects and were analyzed to determine the change in AFP concentration per sequential pair (n=207). The data are summarized in the following tables.

% Change in AFP	Change in Disease Status R n (%)	S n (%)	NED n (%)	P n (%)	Total n (%)
> RCV Increase	7 (3.38)	3 (1.45)	9 (4.35)	8 (3.86)	27 (13.04)
No Significant Change	20 (9.66)	38 (18.36)	70 (33.82)	18 (8.70)	146 (70.53)
> RCV Decrease	8 (3.86)	12 (5.80)	5 (2.42)	9 (4.35)	34 (16.43)
Total	35 (16.91)	53 (25.60)	84 (40.58)	35 (16.91)	207 (100.00)

R = Responding; S = Stable; NED = No Evidence of Disease; P = Progressing.

% Change in AFP	Change in Disease Status Progression	No Progression	Total
> 39.22% Increase	8 (A)	19 (B)	27 (A+B)
≤ 39.22% Increase	27 (C)	153 (D)	180 (C+D)
Total	35 (A+C)	172 (B+D)	207 (A+B+C+D)

Specificity = D / (B+D) × 100% = 88.95%; 95% CI = 84.35% to 93.55%

Sensitivity = A / (A+C) × 100% = 22.86%; 95% CI = 9.38% to 40.00%

Negative Predictive Value = D / (C+D) × 100% = 85.00%; 95% CI = 78.34% to 90.68%

Positive Predictive Value = A / (A+B) × 100% = 29.63%; 95% CI = 12.00% to 52.17%

In addition, samples were analyzed on a per subject basis. Efficacy is demonstrated when the sum of sensitivity and specificity are greater than one. In this study, the RCV efficacy for monitoring testicular cancer was determined to be 1.12 with a 95% CI of 0.98 to 1.25.

The change in AFP concentration results available on both the ARCHITECT AFP assay and the comparator AFP assay were analyzed for agreement using their respective RCV.

ARCHITECT AFP	Comparator AFP > 39.98% Increase	≤ 39.98% Increase	Total
> 39.22% Increase	18 (A)	9 (B)	27 (A+B)
≤ 39.22% Increase	12 (C)	166 (D)	178 (C+D)
Total	30 (A+C)	175 (B+D)	205 (A+B+C+D)

Overall Agreement = (A+D) / (A+B+C+D) × 100% = 89.76%; 95% CI = 84.77% to 93.55%

Positive Agreement = A / (A+C) × 100% = 60.00%; 95% CI = 40.60% to 77.34%

Negative Agreement = D / (B+D) × 100% = 94.86%; 95% CI = 90.46% to 97.62%

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Representative performance data are provided in this section. Results obtained in individual laboratories may vary.

The Alinity i analyzer and the ARCHITECT i System utilize the same reagents and sample/reagent ratios.

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Unless otherwise specified, all studies were performed on the Alinity i analyzer.

Precision

Within-Laboratory Precision

A study was performed based on guidance from CLSI EP05-A2. Testing was conducted using 1 lot of the Alinity i AFP Reagent Kit, 1 lot of the Alinity i AFP Calibrators, and 1 lot of the Alinity i AFP Controls and 1 instrument. Three controls and 5 human serum panels were assayed in a minimum of 2 replicates at 2 separate times per day on 20 different days.[55]

			Within-Run (Repeatability)		Within-Laboratory (Total)[a]	
Sample	n	Mean (ng/mL)	SD	%CV	SD	%CV
Low Control	119	19.64	0.531	2.7	0.606	3.1
Medium Control	119	191.21	5.163	2.7	6.135	3.2
High Control	119	937.10	33.232	3.5	37.931	4.0
Panel 1	119	3.08	0.091	2.9	0.114	3.7
Panel 2	119	11.17	0.257	2.3	0.281	2.5
Panel 3	120	563.07	15.487	2.8	16.648	3.0
Panel 4	119	1421.16	39.748	2.8	51.809	3.6
Panel 5	119	1828.03	63.920	3.5	82.348	4.5

[a] Includes within-run, between-run, and between-day variability.

			Within-Run (Repeatability)		Within-Laboratory (Total)[a]	
Sample	n	Mean (IU/mL)	SD	%CV	SD	%CV
Low Control	119	16.30	0.441	2.7	0.503	3.1
Medium Control	119	158.71	4.285	2.7	5.092	3.2
High Control	119	777.79	27.582	3.5	31.483	4.0
Panel 1	119	2.56	0.075	2.9	0.094	3.7
Panel 2	119	9.27	0.213	2.3	0.233	2.5
Panel 3	120	467.35	12.854	2.8	13.817	3.0
Panel 4	119	1179.57	32.991	2.8	43.002	3.6
Panel 5	119	1517.26	53.053	3.5	68.349	4.5

[a] Includes within-run, between-run, and between-day variability.

WHO Recovery

This study was performed on the ARCHITECT i System.

The ARCHITECT AFP assay had a recovery range of 100 ± 10% when analyzing samples spiked with known amounts of AFP using the WHO 1st International Standard 72/225.

A study was performed with 16 low-level AFP serum specimens and 14 amniotic fluid specimens. The serum specimens were spiked with the WHO 1st International Standard 72/225 to create test samples across the measuring interval of the assay. The amniotic fluid specimens were diluted 1:40 using the ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent and spiked with the WHO 1st International Standard 72/225 to create test samples with AFP concentrations within the range of 312.5 to 1250 ng/mL.* The samples were tested using the ARCHITECT AFP assay on 1 instrument and the resulting percent recovery was calculated. For serum specimens, the mean percent recovery was 103.1% (range: 99.5% to 108.6%). For amniotic fluid specimens, the mean percent recovery was 101.2% (range: 95.1% to 107.3%).

* A 1:40 dilution of specimens in the range of 12.5 to 50 µg/mL equates to a range of 312.5 to 1250 ng/mL within the measuring interval of the assay.

Lower Limits of Measurement

A study was performed based on guidance from CLSI EP17-A2. Testing was conducted using 3 lots of the Alinity i AFP Reagent Kit on each of 2 instruments over a minimum of 3 days. The Limit of Blank (LoB), Limit of Detection (LoD), and Limit of Quantitation (LoQ) values are summarized below. These representative data support the lower limit of the measuring interval.[56]

	ng/mL	IU/mL
LoB[a]	0.02	0.02
LoD[b]	0.04	0.03
LoQ[c, d]	0.5	0.4

[a] The LoB represents the 95th percentile from n ≥ 60 replicates of zero-analyte samples.

[b] The LoD represents the lowest concentration at which the analyte can be detected with 95% probability based on n ≥ 60 replicates of low-analyte level samples.

[c] The LoQ is defined as the lowest concentration at which a total allowable error of 2.5 ng/mL was met.

[d] This value represents the observed LoQ on the ARCHITECT System. The LoQ observed on the Alinity i analyzer supports this LoQ.

Linearity

A study was performed based on guidance from CLSI EP06-A.[57] This assay is linear across the measuring interval of 2.00 to 2000.00 ng/mL (1.66 to 1660.00 IU/mL).

Analytical Specificity

This study was performed on the ARCHITECT i System.

The ARCHITECT AFP assay had a difference in AFP concentration within or equal to ± 10% when comparing samples containing potential interferents to reference samples.

A study was performed based on guidance from the CLSI document EP7-A2.[58] Potential interferents were evaluated to determine whether AFP concentrations were affected when using the ARCHITECT AFP assay. The potential interferents were spiked into samples with 2 levels of AFP (approximately 10 and 1000 ng/mL). The samples were assayed and the AFP concentrations of the spiked samples were compared to the reference samples. The data are summarized in the following table.

		% Interference[a]	
Potential Interferent	High Test Level	10 ng/mL	1000 ng/mL
5-Fluorouracil	3 mmol/L	-0.4	0.3
Acetaminophen	6.5 mg/mL	-3.1	-3.1
Albumin	160 mg/mL	2.4	-4.1
Alpha-1-Acid Glycoprotein	2 mg/mL	0.2	-1.1
Alpha-1-Antitrypsin	5 mg/mL	8.1	0.3
Alpha-2-Macroglobulin	9 mg/mL	0.1	-0.1
Aspirin	10 mg/mL	-4.7	-4.9
Bleomycin	1000 µU/L	-2.5	-4.3
Carboplatin	0.432 mg/mL	0.3	1.3
Ceruloplasmin	2.5 mg/mL	-0.3	-0.6
Chorionic Gonadotropin	1000 IU/L	-1.1	-2.2
Cisplatin	1000 µg/mL	-0.6	-1.2
Cyclophosphamide	1437 µmol/L	0.3	-0.7
Etoposide	30 µg/mL	-0.8	0.3
Gamma-Globulins	30 mg/mL	-2.7	-2.4
Haptoglobin	6 mg/mL	0.7	-1.0
Ifosfamide	249 µg/mL	-3.1	-2.7
Methotrexate	2 mmol/L	-0.6	-0.5
Placental Lactogen	100 µg/mL	-3.3	-3.6
Prolactin	500 ng/mL	-4.8	-5.0
Transferrin	25 mg/mL	-1.6	-3.4
Vinblastine	500 µg/mL	-3.4	-3.5
Vincristine	1000 ng/mL	-3.1	-4.4

[a] $\% \text{ Interference} = \dfrac{\text{Mean/Median Test Result} - \text{Mean/Median Reference Result}}{\text{Mean/Median Reference Result}} \times 100$

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Interference

This study was performed on the ARCHITECT i System.

Potentially Interfering Endogenous Substances

The ARCHITECT AFP assay had a difference in AFP concentration within or equal to ± 10% when comparing samples containing elevated levels of endogenous substances to reference samples. A study was performed based on guidance from the CLSI document EP7-A2.[58] Potentially interfering endogenous substances were evaluated to determine whether AFP concentrations were affected when using the ARCHITECT AFP assay. The endogenous substances listed below were spiked into samples with 2 levels of AFP (approximately 10 and 1000 ng/mL). The samples were assayed (n = 20) and the AFP concentrations of the spiked samples were compared to reference samples. The data are summarized in the following table.

Potentially Interfering Endogenous Substance	High Test Level	% Interference[a] 10 ng/mL	% Interference[a] 1000 ng/mL
Bilirubin (Unconjugated)	20 mg/dL	-0.5	0.3
Bilirubin (Conjugated)	20 mg/dL	-0.9	-0.8
Hemoglobin	500 mg/dL	-0.2	-1.3
Total Protein	12 g/dL	2.9	-0.2
Triglycerides	3000 mg/dL	-1.0	-1.9

[a] % Interference = (Mean/Median Test Result - Mean/Median Reference Result) / Mean/Median Reference Result X 100

Potentially Interfering Substances

The ARCHITECT AFP assay had a mean % recovery of 100% ± 10% when analyzing Rheumatoid Factor (RF) and Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA) samples spiked with known amounts of AFP. A study was performed based on guidance from the CLSI document EP7-A2.[58] Potentially interfering substances were evaluated to determine whether AFP concentrations were affected when using the ARCHITECT AFP assay. Specimens from individuals with the substances listed below were divided into 3 samples. Two of the samples were spiked to 2 levels of AFP (approximately 10 and 1000 ng/mL). The samples were assayed and the AFP concentrations of the spiked samples were compared to the samples that were not spiked with AFP. The data are summarized in the following table.

Potentially Interfering Substances	n	% Recovery[a] 10 ng/mL	% Recovery[a] 1000 ng/mL
Human Anti-Mouse Antibodies	13	104.7	105.9
Rheumatoid Factor	13	104.6	102.3

[a] % Recovery = (Mean/Median Spiked Result - Mean/Median Unspiked Result) / Mean/Median Amount AFP Added X 100

Method Comparison

A study was performed based on guidance from CLSI EP09-A3 using the Passing-Bablok regression method.[59]

		Units	n	Correlation Coefficient	Intercept	Slope	Concentration Range
Alinity i AFP vs ARCHITECT AFP	Serum	ng/mL	137	1.00	0.25	1.08	2.17-1827.82
	Amniotic Fluid	ng/mL	134	0.99	0.10	1.05	4.51-1826.64

High Dose Hook

This study was performed on the ARCHITECT i System.

High dose hook is a phenomenon whereby very high level specimens may read within the measuring interval of the assay. For the ARCHITECT AFP assay, no high dose hook effect was observed when samples containing up to 10 000 000 ng/mL of AFP were assayed.

BIBLIOGRAPHY

1. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8:174.
2. Ruoslahti E, Engvall E, Kessler MJ. Chemical properties of alpha-fetoprotein. In: Herberman RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of Cancer.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1979:101-117.
3. Ruoslahti E, Seppälä M. Studies of carcino-fetal proteins: physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1971;7:218-225.
4. Tatarinov YS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of patients with primary liver tumors. *Vopr Med Khim* 1964;10:90-91.
5. Silver HKB, Gold P, Feder S, et al. Radioimmunoassay for human alpha-fetoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(2):526-530.
6. Waldmann TA, McIntire KR. The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer* 1974;34:1510-1515.
7. Kohn J, Orr AH, McElwain TJ, et al. Serum-alpha-fetoprotein in patients with testicular tumours. *Lancet* 1976;2:433-436.
8. Abelev GI. Alpha-fetoprotein as a model for studying reexpression of embryonic antigens in neoplasia. In: Herberman RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of Cancer.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1979:76-101.
9. Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1977;118:994-999.
10. Bosl GJ, Lange PH, Fraley EE, et al. Human chorionic gonadotropin and alphafetoprotein in the staging of nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 1981;47:328-332.
11. Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, et al. Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 1976;295(22):1237-1240.
12. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA. Human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. *Cancer* 1978;42:2768-2772.
13. Report from the Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: results of a multicentre study. *Lancet* 1985:8-11.
14. Perlin E, Engeler JE, Edson M, et al. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumors. *Cancer* 1976;37:215–219.
15. Wepsic HT. Alpha-fetoprotein: its quantitation and relationship to neoplastic disease. In: Kirkpatrick AM, Nakamura RM, editors. *Alpha-fetoprotein, laboratory procedures and clinical applications.* New York, NY: Masson Publishing USA Inc.; 1981:115-129.
16. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975;35:991-996.
17. Chen DS, Sung JL. Relationship of hepatitis B surface antigen to serum alpha-fetoprotein in nonmalignant diseases of the liver. *Cancer* 1979;44:984-992.
18. Report of U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1977:1323-1332.
19. Second Report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1979:651-662.
20. Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, et al. Data from an alpha-fetoprotein pilot screening program in Maine. *Obstet Gynecol* 1983;62(5):556-560.

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

21. Brock DJH. The prenatal diagnosis of neural tube defects. *Obstet Gynecol Surv* 1976;31(1):32-40.
22. Main DM, Mennuti MT. Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):1-16.
23. Adams MJ, Windham GC, James LM, et al. Clinical interpretation of maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(3):241-254.
24. American Society of Human Genetics policy statement for maternal serum alpha-fetoprotein screening programs and quality control for laboratories performing maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein assays. *Am J Hum Genet* 1987;40:75-82.
25. Cuckle HS, Nanchahal K, Wald NJ. Maternal serum alpha-fetoprotein and ethnic origin. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1111-1112.
26. Crandall BF, Lebherz TB, Schroth PC, et al. Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum: relation to race and body weight. *Clin Chem* 1983;29(3):531-533.
27. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1030-1032.
28. Baumgarten A, Robinson J. Prospective study of an inverse relationship between maternal glycosylated hemoglobin and serum alpha-fetoprotein concentrations in pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):77-81.
29. Palomaki GE, Knight GJ, Kloza EM, et al. Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1985:468.
30. Wald NJ, Cuckle H, Boreham J, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:101-105.
31. Crandall BF. Second trimester maternal serum screening to identify neural tube defects. In: Kirkpatrick AM, Nakamura RM, editors. *Alpha-fetoprotein, laboratory procedures and clinical applications.* New York, NY: Masson Publishing USA Inc.; 1981:93-105.
32. Seppälä M, Rapola J, Huttunen NP, et al. Congenital nephrotic syndrome: prenatal diagnosis and genetic counselling by estimation of amniotic fluid and maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* 1976:123-125.
33. Seppälä M. Increased alpha fetoprotein in amniotic fluid associated with a congenital esophageal atresia of the fetus. *Obstet Gynecol* 1973;42(4):613-614.
34. Palomaki GE, Hill LE, Knight GJ, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastroschisis and omphalocele. *Obstet Gynecol* 1988;71(6):906-909.
35. Wald N, Barker S, Cuckle H, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein and spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:357-362.
36. Brock DJH, Barron L, Duncan P, et al. Significance of elevated mid-trimester maternal plasma-alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1979:1281-1282.
37. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):572-576.
38. Redford DHA, Whitfield CR. Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancies uncomplicated by neural tube defect. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(5):550-553.
39. Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(6):657-661.
40. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
41. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
42. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
43. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition.* CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
44. Horacek I, Pepperell RJ, Hay DL, et al. Detection of fetomaternal hæmorrhage by measurement of maternal serum-alpha-fetoprotein. *Lancet* 1976:200
45. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
46. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Maternal Serum Screening; Approved Standard—Second Edition.* CLSI Document I/LA25-A2. Wayne, PA: CLSI; 2011.
47. Maternal-fetal risk assessment and reference values in pregnancy. In: Sherwin JE, editor. *National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory Medicine Practice Guidelines.* Washington, DC: AACC Press; 2006:11-13.
48. Westgard JO. *Basic QC Practices.* 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
49. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
50. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
51. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
52. Bradley LA, Palomaki GE, and McDowell GA. ACMG Standards and Guidelines: technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. *Genetics in Medicine* 2005;7(5):355-369.
53. Fraser CG. *Biological Variation: From Principles to Practice.* Washington, DC: AACC Press; 2001:71-78.
54. Trapé J, Botargues JM, Porta F, et al. Reference change value for alpha-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003;49:1209-1211.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
57. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
58. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
59. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Note for number formatting:

- A space is used as thousands separator (example: 10 000 specimens).
- A period is used to separate the integer part from the fractional part of a number written in decimal form (example: 3.12%).

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Key to Symbols

	Consult instructions for use
	Manufacturer
	Sufficient for
	Temperature limitation
	Use by/Expiration date
CONJUGATE	Conjugate
CONTAINS: AZIDE	Contains Sodium Azide. Contact with acids liberates very toxic gas.
IVD	*In Vitro* Diagnostic Medical Device
INVERSIONS PERFORMED	Inversions Performed
LOT	Lot Number
MICROPARTICLES	Microparticles
PRODUCT OF IRELAND	Product of Ireland
REF	List Number
SN	Serial number

Alinity and ARCHITECT are trademarks of Abbott Laboratories in various jurisdictions. All other trademarks are property of their respective owners.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712

CE

Customer Service: Contact your local representative or find country-specific contact information on www.abbottdiagnostics.com

Revised March 2018.

©2016, 2018 Abbott Laboratories

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ADDENDUM

to the Instruction for Use Alinity i AFP Reagent Kit (for Russia)

SHIPPING

Recommended shipping conditions for device is 2-8°C. Device is stable until the expiration date indicated on the package. Device is no longer suitable for use if shipping temperature limits have been violated. Ship in an enclosed carrier vehicle of any kind in accordance with shipping rules, applicable to the respective carrier.

WARRANTY

Manufacturer guarantees that device remains stable until the expiration date when stored and handled as directed. The maximum shelf life of the medical device is 9 months from date of manufacturing. Device must be discarded if stored with deviations in manufacturer's requirements.

MAINTENANCE

Not required.

REPAIRS

Not required.

DESTRUCTION AND DISPOSAL OF A MEDICAL DEVICE

Destruct and dispose of a medical device in accordance with the requirements of SanPin 2.1.7.2790-10 dated December 12, 2010 "Sanitary-epidemiological Requirements for the Management of Medical Waste".

Transmit and dispose of a product and its components and packaging in accordance with local regulations.

LIST OF APPLICABLE STANDARDS

98/79/EC, EN ISO 9001, ISO 13485, EN ISO 18113-1, EN ISO 18113-2

POTENTIAL USER

Professional user

INFORMATION ABOUT PRESENCE OF DRUGS IN COMPOSITION OF MEDICAL DEVICE

Does not contain any drugs

STERILIZATION

Medical device is not required to be sterile.

INFORMATION ABOUT POSSIBILITY OF MULTIPLE APPLICATION

Medical device cannot be re-applied

MATERIALS OF ANIMAL ORIGIN

Materials of animal origin are tested and risks of using MD are indicated in SDS. Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Alinity i

АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)

ru
AFP
07P90
G76402R02
B7P90R

См. выделенные изменения. Редакция: март 2018 г.

REF 07P9020
REF 07P9030

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Значения концентраций альфа-фетопротеина (АФП) в том или ином образце, установленные с использованием тестов различных изготовителей, могут различаться вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов. При сообщении результатов врачу лаборатория должна указывать примененную методику определения АФП. Значения, полученные при применении различных методик, не могут использоваться взаимозаменяемо. В случае если в ходе мониторинга состояния пациента были использованы различные методики измерения уровня АФП, необходимо провести дополнительное последовательное тестирование. Перед заменой методики лаборатория ОБЯЗАНА:

1. Раковое заболевание - установить базовые значения результатов в образцах пациентов при динамическом мониторинге.
2. Внутриутробное исследование - установить диапазон ожидаемых значений для нового теста на основе образцов сыворотки или плазмы крови, а также амниотической жидкости, забранных у женщин с подтвержденным сроком беременности.

НАИМЕНОВАНИЕ (Сокращенное)

АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA), предназначенным для количественного определения альфа-фетопротеина (АФП) на анализаторе Alinity i в образцах:

1. Сыворотки или плазмы крови человека в качестве вспомогательного средства мониторинга прогрессии заболевания и ведения пациентов с несеминомным раком яичка.
2. Сыворотки или плазмы крови человека, а также амниотической жидкости на 15 - 21 неделях беременности для выявления открытого дефекта нервной трубки плода (ДНТ). Результаты теста, используемые в сочетании с результатами ультрасонографического исследования или амниографии, являются надежным и эффективным дополнением при определении открытого дефекта нервной трубки у плода.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Выявление альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови плода впервые упоминалось Бергстрандом (Bergstrand) и Царом (Czar) в 1956 г.[1] Альфа-фетопротеин является одиночной полипептидной цепью с молекулярным весом приблизительно 70 000 дальтон. По своим физико-химическим свойствам и аминокислотному составу он близок альбумину.[2, 3] Синтез АФП происходит преимущественно в печени и желточном мешке плода. АФП секретируется в сыворотку крови плода, пиковые значения достигаются приблизительно на 13 неделе беременности и затем постепенно снижаются. В дальнейшем повышение уровней АФП в сыворотке крови характерно для при наличии у беременной злокачественных образований.

Лечение раковых заболеваний

Альфа-фетопротеин впервые был описан как "опухолевый" белок человека в 1964 г. Татариновым (Tatarinov).[4] Затем было доказано, что повышение значений АФП в сыворотке крови выше значений здоровых людей обычно происходит при нескольких злокачественных заболеваниях,[5-8] прежде всего при несеминомном раке яичка и первичной гепатоклеточной карциноме. При несеминомном раке яичка наблюдалась прямая связь между повышением уровней АФП и стадией заболевания.[9, 10] Повышенные уровни АФП также наблюдались у пациентов с диагностированной семиномой с элементами несеминомного рака яичка, но не наблюдались у пациентов с гомогенной семиномой.[9, 11, 12] Человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ) и АФП также играют важную роль как прогностические показатели выживаемости пациентов с несеминомными опухолями половых клеток яичек на поздних стадиях.[13]

Практическая ценность измерений уровня АФП при лечении пациентов с несеминомным раком яичка была широко освещена.[7, 11, 14] У пациентов в стадии клинической ремиссии после лечения уровни АФП обычно снижаются.[11] Значения АФП в послеоперационный период, не снизившиеся до нормальных уровней, четко указывают на наличие остаточной опухоли.[6, 7, 11] Рецидив опухоли часто сопровождается повышением уровня АФП до того, как прогрессия заболевания становится клинически очевидным.[7, 9]

Сообщалось, что у более 70% пациентов с первичной гепатоклеточной карциномой наблюдалось повышение уровней АФП в сыворотке крови.[5, 6, 15] Повышенные уровни АФП время от времени обнаруживались у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта с метастазами в печени или без них[16] и редко у пациентов с другими злокачественными опухолями.[5, 6] Повышенные уровни АФП в сыворотке крови выявлялись во время беременности при таких заболеваниях, как атаксия телеангиэктатическая, наследственная тирозинемия, эмбриональный рак и доброкачественные гепатиты, напр., острый вирусный гепатит, хронический активный гепатит и цирроз печени.[6, 15, 17] Повышение уровней АФП в сыворотке крови при доброкачественных заболеваниях печени обычно носит временный характер.[5]

Тест на АФП не рекомендуется применять для скрининга рака среди общей популяции.

Внутриутробное исследование

Клиническая ценность теста на АФП при раннем выявлении открытого дефекта нервной трубки плода (ДНТ) подтверждена результатами многих исследований.[18-20] В США ДНТ, главным образом анэнцефалия и расщелина позвоночника, встречается с частотой 1 - 2 на 1000 живорождений и является одним из наиболее распространенных тяжелых врожденных пороков.[21, 31] Распространенность ДНТ зависит от географического положения и расовой принадлежности.[22-26]

Анэнцефалия несовместима с жизнью и составляет от одной трети до половины всех случаев ДНТ. Тяжесть дефекта открытой расщелины позвоночника различна.

В научной литературе высказываются предположения о необходимости учитывать дополнительные факторы при оценке риска ДНТ.[22-28] Одним из факторов является вес матери.

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Сообщалось, что объем крови матери, отражающийся в весе матери, влияет на концентрацию АФП в сыворотке крови матери (АФПСКМ); чем больше вес матери, тем ниже концентрация АФПСКМ.[26-29] Другой фактор, который необходимо учитывать - наличие диабета у матери. Сообщалось, что уровни АФПСКМ у женщин с инсулинозависимым диабетом значительно ниже уровней у женщин, не страдающих диабетом, а частота ДНТ у них выше.[27, 28, 30] Уровни АФП в сыворотке крови матери у темнокожего населения в среднем выше приблизительно на 10%, чем значения АФПСКМ у светлокожего населения. В литературных источниках выдвигается предложение о введении поправочного коэффициента или использование соответствующей нормативной базы данных.[25, 26]

Уровни АФП в амниотической жидкости (АФПАЖ) достигают пиковых значений приблизительно на 13 неделе беременности, после чего резко снижаются приблизительно к 22 неделе беременности и затем снижаются постепенно до конца беременности. Перенос АФП в кровь матери происходит преимущественно посредством диффузии через плаценту.[31] Если у плода открытый дефект нервной трубки, АФП просачивается непосредственно в амниотическую жидкость (АЖ), что является причиной неожиданно высоких уровней АФПАЖ. Таким образом, АФПАЖ попадает в кровь матери, что дает аномально повышенные уровни АФПСКМ. При определенных отклонениях развития плода, таких как врожденное заболевание почек и врожденная непроходимость пищевода, также наблюдается повышение АФПАЖ.[32, 33] Другие болезненные состояния плода, такие как пупочная грыжа или врожденная щель желудка, дефекты развития почек, угрожающий аборт, недоношенность и иногда смерть плода,[34-37] могут давать аномально высокие уровни АФПСКМ. Повышенные значения АФПСКМ также наблюдаются как при многоплодной,[38] так и одноплодной беременности, срок которой был занижен. Низкие значения АФПСКМ обуславливаются молярной беременностью, несостоявшимся выкидышем, ложной беременностью, завышенным сроком беременности и синдромом Дауна.[29, 39]

По результатам Совместного исследования Соединенного Королевства, включавшего более 18 000 беременностей, предпочтительным способом выражения результатов теста на АФП были установлены кратные медиане (multiples of the median - MoM).[18] Вначале устанавливают медианные значения АФП для каждой недели беременности, затем отдельные уровни АФП сообщают как кратные медианам этих значений. Такой метод выражения помогает сравнить результаты теста на АФП на всех неделях беременности и между лабораториями.

Тест на АФП во время беременности рекомендуется как эффективный способ обнаружения женщин, потенциально входящих в группу риска вынашивания плода с открытым ДНТ. Вместе с другими подтверждающими процедурами, напр., ультрасонографическим исследованием или амниографией, измерение АФП является важным инструментом лечения и ведения подобных пациентов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения АФП в сыворотке и плазме крови человека, а также амниотической жидкости на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

Смешиваются и инкубируются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсибилизированные антителами к АФП. АФП, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсибилизированными антителами к АФП. Реакционная смесь промывается. Добавляется акридин-меченый конъюгат антител к АФП для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггер и триггер.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством АФП в образце и RLU, детектированными оптикой системы, существует прямая зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 3.

РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit) 07P90

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые фасовки доступны не во всех странах. Обратитесь к вашему местному дистрибьютору.

Объем (mL), указанный в таблице ниже, обозначает объем на картридж.

REF	07P9020	07P9030
Количество тестов в картридже	100	600
Количество картриджей в наборе	2	2
Количество тестов в наборе	200	1200
MICROPARTICLES	4.2 mL	16.8 mL
CONJUGATE	4.2 mL	16.3 mL

MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсибилизированные антителами к АФП (мышиными, моноклональными), в MES-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.1% твердого вещества. Консервант: ProClin 300.

CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат антител к АФП (мышиных, моноклональных) в MES-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 400 ng/mL. Консерванты: противомикробные препараты и азид натрия.

Предупреждения и меры предосторожности

- IVD
- Для диагностики *In Vitro*

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.[40-43]

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CONJUGATE	
Содержит азид натрия.	
EUH032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbottdiagnostics.com или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- После получения набора расположите невскрытую коробку зеленой полосой сверху и аккуратно переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз, затем расположите коробку зеленой полосой снизу и снова переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз. В результате жидкость будет равномерно распределена по внутренней поверхности флаконов, находящихся внутри картриджа. При транспортировке реагентов микрочастицы могут осесть на мембрану крышки реагента.
  - Поставьте отметку на упаковке реагента, означающую, что она была перевернута в соответствии с инструкциями.
- После перемешивания и перед использованием оставьте картридж реагента на 1 час в вертикальном положении до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться при перемешивании.
- Если картридж реагента опрокинулся, приведите его в вертикальное положение и оставьте на 1 час до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться.
- Реагенты подвержены формированию пены и пузырьков. Пузырьки в реагенте могут помешать определению уровня реагента в картридже и привести к недостаточной аспирации реагента, которая может значительно влиять на правильность результатов.

Подробную информацию об обращении с реагентами при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 7.

Хранение реагентов

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, аккуратно переверните картридж 10 раз и перед использованием оставьте на 1 час в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	30 дней	
Вскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, утилизируйте картридж. Не используйте повторно крышки реагента изготовителя или заменяемые крышки ввиду риска контаминации и возможности нарушения рабочих характеристик реагента.

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми заменяемыми крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения.

Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста.

Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i AFP перед проведением теста на анализаторе Alinity i.

Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2.

Информацию о выводе на печать параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Альтернативные единицы измерения результата

Для выбора альтернативной единицы измените параметр теста "Единицы измерения".

Формула пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) x (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартные единицы измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативные единицы измерения результата
ng/mL	0.83	IU/mL

Для перевода единиц измерения результата исследования амниотической жидкости в µg/mL разделите сообщаемую концентрацию АФП (ng/mL) на 1000. Данный расчет не выполняется автоматически.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

В тесте Alinity i AFP могут использоваться образцы сыворотки и плазмы крови, а также амниотической жидкости.

Другие типы образцов и пробирок для сбора образцов не были верифицированы на пригодность к использованию в данном тесте.

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Сыворотка крови	Сыворотка крови
	Сыворотка крови с разделительным гелем
Плазма крови	Натрий гепарин
	Литий гепарин
	Дикалиевая соль EDTA
	Натрий EDTA

- Рабочие характеристики не были установлены для случаев использования образцов трупной крови и других биологических жидкостей, за исключением сыворотки/плазмы крови человека, а также амниотической жидкости.
- Сбор образцов сыворотки и плазмы крови должен осуществляться в асептических условиях с целью исключения гемолиза.
- Сбор образцов для исследования сыворотки или плазмы крови матери должен осуществляться до проведения амниоцентеза. Установлено, что в образцах сыворотки и плазмы крови матери, забранных после проведения амниоцентеза, могут наблюдаться повышенные уровни АФП.[44]
- При исследовании серийных образцов используйте один и тот же тип образца.
- Сбор амниотической жидкости должен осуществляться специально обученным персоналом в асептических условиях и с соблюдением соответствующих мер предосторожности в отношении матери и плода. Образцы с заметными следами крови должны исследоваться на наличие клеток крови плода методом Kleihauer-Betke и/или на наличие фетального гемоглобина методами электрофореза, иммуноэлектрофореза или другими доступными методами. Образцы амниотической жидкости с кровью плода могут демонстрировать аномально высокие значения АФП, что может вести к неправильной интерпретации результатов теста.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

- Не используйте:
  - образцы, инактивированные нагреванием
  - пулированные образцы
  - сильно гемолизированные образцы
  - образцы с явной микробной контаминацией
- Чтобы получить правильные результаты, образцы сыворотки и плазмы крови следует отделить от фибрина, эритроцитов и других твердых частиц. Образцы сыворотки крови пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут содержать фибрин в результате незаконченного образования сгустков.
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- В образцах не должно быть пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, чтобы избежать перекрестной контаминации.

Для получения согласованных результатов рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов перед тестированием, если

- они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы.

ПРИМЕЧАНИЕ: Если образцы содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы, перемешайте их на вортексе на низкой скорости или перевернув 10 раз перед повторным центрифугированием.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или аккуратно перевернув пробирки 10 раз.
- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.
- Рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов.

Повторное центрифугирование образцов

- Поместите образцы в центрифужные пробирки и центрифугируйте не менее 100 000 g-минут.
- Примеры приемлемых значений времени и силы представлены в таблице ниже.

  Время центрифугирования рассчитывается на основе значений RCF по формуле:

$$\text{Минимальное время центрифугирования (минуты)} = \frac{\text{100 000 g-минут}}{\text{RCF}}$$

Время повторного центрифугирования (минуты)	RCF (x g)	g-минуты
10	10 000	100 000
20	5000	100 000
40	2500	100 000

$$RCF = 1.12 \times r_{max} (rpm/1000)^2$$

RCF - Относительная центробежная сила, возникающая при центрифугировании.

rpm - Скорость вращения (оборотов в минуту) ротора, в котором расположены образцы (rpm обычно обозначается на цифровом индикаторе центрифуги).

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Время центрифугирования -	Отсчет времени происходит с момента достижения ротором требуемой RCF или rpm до начала снижения скорости.
r_{max} -	Радиус ротора в миллиметрах. ПРИМЕЧАНИЕ: Если используются специальные держатели пробирок (например, держатели, не указанные изготовителем центрифуги), то следует измерить значение радиуса в миллиметрах (rmax) вручную и рассчитать RCF.
g-минуты -	Единица измерения, представляющая собой произведение RCF (× g) и времени центрифугирования (в минутах).

- Для тестирования поместите очищенный образец в чашечку для образцов или вторичную пробирку. Если после центрифугирования в образце присутствует липидный слой, перенесите в чашечку для образцов или вторичную пробирку только очищенный образец без липемического материала.

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения	Специальные инструкции
Сыворотка/ плазма крови	Комнатная температура	3 дня	Образцы могут храниться со сгустками, эритроцитами, разделительным гелем или без.
	2 - 8°C	7 дней	Образцы могут храниться со сгустками, эритроцитами, разделительным гелем или без. Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, отделите сыворотку или плазму крови от сгустков, эритроцитов или разделительного геля и храните образцы замороженными при температуре -20°C или ниже. Не проводите более 5 циклов заморозки/ разморозки.
Амниотическая жидкость	Комнатная температура	2 дня	
	2 - 8°C	5 дней	Если тестирование откладывается более чем на 5 дней, храните образцы замороженными при температуре -20°C или ниже. Не проводите более 3 циклов заморозки/ разморозки.

Транспортировка образцов

Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

07P90 АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i AFP файл теста
- 07P9001 АФП Калибраторы (Alinity i AFP Calibrators)
- 07P9010 АФП Контрольные материалы (Alinity i AFP Controls) или другие коммерческие контроли
- 09P1540 Универсальный разбавитель для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)

Информацию о материалах, необходимых для работы анализатора, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 1.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9.

Процедура анализа

Подробное описание процедуры проведения теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.
- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.
- Максимальное число повторов из одной чашечки для образца: 10
  - Приоритетные образцы:
    - Объем образца для проведения первого теста: 75 µL
    - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
  - ≤ 3 часов на борту:
    - Объем образца для проведения первого теста: 150 µL
    - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
  - > 3 часов на борту:
    - Требуется свежая аликвота образца.
- Информацию о подготовке и использовании калибраторов и контролей см. в инструкции по применению к АФП Калибраторам (Alinity i AFP Calibrators) и в инструкции по применению к АФП Контрольным материалам (Alinity i AFP Controls).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Процедуры разведения образцов

Образцы со значениями АФП, превышающими 2000.00 ng/mL (1660.00 IU/mL), помечаются кодом "> 2000.00 ng/mL" (> 1660.00 IU/mL) и могут быть разведены с использованием протокола автоматического разведения или процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

Протокол автоматического разведения для образцов сыворотки или плазмы крови

Если используется протокол автоматического разведения, используйте разведение 1:10 для сыворотки или плазмы крови. Система автоматически рассчитывает концентрацию неразбавленного образца и сообщает результат.

Разведения сыворотки или плазмы крови в других пропорциях, отличных от 1:10, необходимо проводить с использованием процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения для образцов амниотической жидкости

ПРИМЕЧАНИЕ: Образцы амниотической жидкости нуждаются в разведении.

Если используется протокол автоматического разведения, амниотическая жидкость **ДОЛЖНА РАЗВОДИТЬСЯ ТОЛЬКО** в пропорции 1:40. Система автоматически рассчитывает концентрацию неразбавленного образца и сообщает результат.

Разведения амниотической жидкости в других пропорциях, отличных от 1:40, необходимо проводить с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Процедура ручного разведения для всех типов образцов

ПРИМЕЧАНИЕ: При выполнении процедуры ручного разведения необходимо использовать Универсальный разбавитель для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent).

Для разведения 1:20 внесите 50 µL образца пациента в 950 µL Универсального разбавителя для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent). Для разведения 1:101 внесите 10 µL образца пациента в 1 mL Универсального разбавителя для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent).

Оператор должен ввести фактор разведения на вкладке "Specimen" (Образец) или "Control" (Контроль) экрана "Create Order" (Создать заказ). Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата.

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если результат разведенного образца меньше нижнего значения интервала измерения 2.00 ng/mL (1.66 IU/mL), не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Калибровка

Инструкции о проведении калибровки см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" данной инструкции по применению к реагенту.
- Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i AFP заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации.

Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазон концентраций для новых серий контролей на каждом клинически значимом уровне концентрации. В ходе исследования проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов. Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

- Несколько сохраненных калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов
- Разные аналитические модули (если применимо)
- Результаты, получаемые в разное время суток

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.[45]

- Если процедуры вашей лаборатории требуют более частого мониторинга контроля качества, следуйте принятой практике.
- Если результаты контроля качества не соответствуют принятым критериям, установленным вашей лабораторией, значения результатов тестирования образцов от пациентов могут быть сомнительными. Следуйте принятым вашей лабораторией процедурам контроля качества. Может потребоваться повторная калибровка. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.
- После загрузки в систему новой серии реагента или калибратора проверьте результаты контроля качества и критерии приемлемости.

После установки медианных значений АФП для образцов сыворотки/плазмы крови матери и амниотической жидкости, средние значения контроля должны оставаться в допустимых пределах, установленных лабораторией. Оценку приемлемости каждой калибровочной кривой необходимо осуществлять в соответствии с указаниям документа I/LA25-A2 CLSI,[46] рекомендациями Национальной академии клинической биохимии[47] и/или согласно операционным процедурам, принятым в лаборатории. Оценка выполняется с целью выявления сдвигов, требующих последующего выполнения повторной калибровки или повторной оценки медианных значений в образцах сыворотки/плазмы крови матери и амниотической жидкости.

Использование коммерческих контролей должно проводиться в соответствии с руководствами и рекомендациями изготовителя контроля. Диапазоны значений концентраций, указанные в инструкции по применению к контролю, носят исключительно рекомендательный характер.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

При использовании любого контрольного материала лаборатория должна убедиться, что матрикс контрольного материала пригоден для использования в тесте в соответствии с инструкцией по применению к тесту.

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.[48]

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел "Подтверждение заявленных характеристик теста".

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i AFP использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Информацию об альтернативных единицах измерения результатов теста см. в разделе ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ, "Альтернативные единицы измерения результатов" данной инструкции по применению.

Флаги

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флаги". Описание флагов, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в ng/mL (IU/mL), который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i AFP составляет 2.00 - 2000.00 ng/mL (1.66 - 1660.00 IU/mL).

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты теста на АФП не соответствуют клинической картине, рекомендуется проводить дополнительное тестирование для подтверждения результатов.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать с учетом других данных; например, симптомами, результатами других исследований, клиническими наблюдениями и т.д.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (HAMA).[49, 50] Образцы пациентов, содержащие HAMA, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах с применением моноклональных мышиных антител (подобных Alinity i AFP).[49]
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя в иммуноанализе *In Vitro*.[51] Образцы, полученные от пациентов, находящихся в привычном контакте с животными либо с продуктами, полученными из сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции, и при исследовании таких образцов могут быть получены аномальные значения. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.
- Тест Alinity i AFP разработан таким образом, чтобы минимизировать воздействие HAMA и гетерофильных антител, однако результаты исследования, не согласующиеся с другими клиническими данными, могут указывать на необходимость сбора дополнительной информации для постановки диагноза.
- Тест Alinity i AFP является эффективным вспомогательным средством при лечении пациентов с несеминомным раком яичка при условии использования вместе с данными, полученными в ходе выполнения других клинических и диагностических процедур. Повышение концентраций АФП в сыворотке крови также наблюдалось при телеангиоэктатической атаксии, наследственной тирозинемии, первичной гепатоклеточной карциноме, эмбриональном раке, видах рака желудочно-кишечного тракта с метастазами в печени и без них, а также при таких доброкачественных заболеваниях печени, как острый вирусный гепатит, хронический активный гепатит и цирроз печени.
- Тест Alinity i AFP не должен использоваться в качестве теста для скрининга рака.
- Значения АФП в сыворотке или плазме крови матери, полученные после амниоцентеза, НЕ МОГУТ считаться достоверными, поэтому образцы сыворотки или плазмы крови матери ДОЛЖНЫ собираться ДО амниоцентеза. Дополнительную информацию см. в разделе СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данной инструкции по применению.
- Образцы амниотической жидкости с кровью плода могут демонстрировать аномально высокие значения АФП, что может вести к неправильной интерпретации результатов теста. Образцы с заметными следами крови должны исследоваться на наличие клеток крови плода методом Kleihauer-Betke и/или на наличие гемоглобина плода методами электрофореза, иммуноэлектрофореза или другими доступными методами. Дополнительную информацию см. в разделе СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данной инструкции по применению.
- Достоверность оценки АФПСКМ при внутриутробном исследовании зависит от точности установления срока беременности. Неточность при установлении срока беременности может быть причиной неточности оценки риска ДНТ. Если срок беременности невозможно установить точно, крайне важно проведение надежного ультразвукового исследования.
- Повышенные уровни АФПСКМ указывают на повышенный риск ДНТ, но не могут выступать в качестве диагностического показателя. Повышенные концентрации АФП в сыворотке крови наблюдаются при некоторых видах рака и незлокачественных заболеваний, как описано выше, и поэтому могут указывать на патологические состояния матери. Другие состояния, включая патологии плаценты, пороки незаращения у плода, напр., пупочная грыжа или врожденная щель желудка (пороки вентральной стенки), пороки почек плода, угрожающий аборт и смерть плода, обуславливаются повышением уровней АФПСКМ. Повышенные уровни АФПСКМ также обуславливаются преждевременными родами при незрелости плода и низкой массой тела при рождении, а также наблюдаются при многоплодных родах. Крайне редко повышение уровней АФПСКМ может наблюдаться при здоровой одноплодной беременности жизнеспособным плодом. Такие подтверждающие тестирования, как амниоцентез для оценки АФПСКМ, ультрасонографическое исследование высокого разрешения или амниография, являются важной частью процесса исследования на АФП.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

- Информацию об ограничениях анализа образцов см. в разделе СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данной инструкции по применению.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, основанный на специфике региона и характеристиках популяции.

Распределение значений в тесте ARCHITECT AFP было установлено на материале 400 образцов клинически здоровых людей (200 мужчин и 200 женщин), 238 образцов пациентов с незлокачественными заболеваниями и 224 образцов пациентов с диагностированными злокачественными заболеваниями. Данные представлены в таблицах ниже.

Распределение значений ARCHITECT AFP

		Распределение значений (%) по диапазону концентрации АФП в ng/mL						
Группа/ Категория	**Кол-во**	**0 - 8.78**	**>8.78 - 15.00**	**>15 - 200**	**>200 - 500**	**>500 - 1000**	**>1000 - 2000**	**>2000**
Клинически здоровые люди	400	97.5	2.0	0.5[a]	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] Данные 2 образца имели концентрации АФП 25.16 и 27.81 ng/mL.

Наблюдаемый непараметрический 95%-й центральный диапазон 400 клинически здоровых людей составил 0.89 - 8.78 ng/mL. Каждой лаборатории рекомендуется установить свой собственный референсный диапазон ожидаемых значений для исследуемой популяции.

Распределение значений ARCHITECT AFP

		Распределение значений (%) по диапазону концентрации АФП в ng/mL						
Группа/ Категория	**Кол-во**	**0 - 8.78**	**>8.78 - 15.00**	**>15 - 200**	**>200 - 500**	**>500 - 1000**	**>1000 - 2000**	**>2000**
Незлокачественное заболевание								
Цирроз печени	49	98.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Злокачественное заболевание мочеполовых путей	26	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Гепатит	149	90.6	6.7	2.0	0.0	0.0	0.0	0.7
Панкреатит	14	92.9	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Злокачественное заболевание [a]								
Желудочно-кишечного тракта	64	98.4	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Гепатоклеточное	29	69.0	0.0	17.2	0.0	0.0	0.0	13.8
Поджелудочной железы	34	85.3	0.0	5.9	2.9	0.0	2.9	2.9
Несеминомный рак яичка	72	87.5	1.4	9.7	1.4	0.0	0.0	0.0
Семиномный рак яичка	25	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] Образцы с несеминомным раком яичка были получены от пациентов, прошедших соответствующее лечение. Статус заболевания для образцов пациентов с другими злокачественными заболеваниями неизвестен.

Значения АФП в образцах сыворотки крови матери и амниотической жидкости

Из-за различий популяций в разных регионах каждая лаборатория должна установить собственные медианные значения в сыворотке крови матери и амниотической жидкости для каждой недели беременности. Значения АФП должны выражаться как кратные медианам (MoM) на примере расчета ниже:

$$\text{MoM} = \frac{\text{Концентрация АФП в образце}}{\text{Медиана концентрации АФП для недели беременности}}$$

Каждой лаборатории рекомендуется собрать приблизительно 100 или более образцов на каждую неделю беременности, чтобы получить значения медианы,[52] затем использовать пороговое значение (MoM), которое наиболее точно будет соответствует параметрам специфичности и чувствительности.

В тесте ARCHITECT AFP были исследованы всего 685 образцов сыворотки крови матери и 687 образцов амниотической жидкости при здоровой или одноплодной беременности с низким риском. В следующих таблицах приведены значения АФП, выраженные как регрессивные медианы и кратные регрессивным медианам (MoM) для 15 - 21 неделю беременности.

АФП в сыворотке крови матери

			Кратные регрессивным медианам (ng/mL)		
Неделя беременности	**Кол-во**	**Регрессивные медианы[a] (ng/mL)**	**2.0**	**2.5**	**3.0**
15	101	32.17	64.35	80.44	96.52
16	95	36.86	73.73	92.16	110.59
17	102	42.24	84.48	105.60	126.72
18	103	48.40	96.79	120.99	145.19
19	101	55.45	110.90	138.63	166.35
20	106	63.53	127.07	158.84	190.60
21	77	72.80	145.59	181.99	218.39

[a] Значения регрессивных медиан были определены методом взвешенной логарифмической регрессии.[18]

АФП в амниотической жидкости

			Кратные регрессивным медианам (µg/mL)		
Неделя беременности	**Кол-во**	**Регрессивные медианы[a] (µg/mL)**	**2.0**	**2.5**	**3.0**
15	104	16.41	32.82	41.02	49.22
16	108	13.38	26.76	33.45	40.14
17	105	10.91	21.82	27.27	32.72
18	109	8.89	17.79	22.23	26.68
19	102	7.25	14.50	18.13	21.75
20	97	5.91	11.83	14.78	17.74
21	62	4.82	9.64	12.05	14.46

[a] Значения регрессивных медиан были определены методом взвешенной логарифмической регрессии.[18]

Примечание: Значения АФП были установлены по полным неделям беременности. Например, образец, полученный на 132 день беременности (18 неделя, 6 день), был отнесен к 18 неделе, так как срок беременности составил 18 полных недель плюс 6 дней.

Клиническая специфичность и чувствительность

Значения специфичности и чувствительности (и соответствующие 95%-е доверительные интервалы) теста ARCHITECT AFP были определены для сыворотки крови матери и амниотической жидкости при различных кратных медианам (MoM). В соответствии с данным протоколом специфичность является вероятностью того, что тест будет отрицательным при отсутствии открытого дефекта нервной трубки (ДНТ), а чувствительность - вероятность того, что тест будет положительным при наличии ДНТ.

В таблице специфичности представлены данные, собранные на 15 - 21 неделе здоровых беременностей или одноплодных беременностях с низким риском с использованием теста ARCHITECT AFP. Данные представлены в таблице ниже.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Тип образца	Кол-во	Специфичность (95%-й доверительный интервал) по кратным медианам (MoM) 2.0	2.5	3.0
Сыворотка крови матери	682	95.45% (93.61%, 96.89%)	98.24% (96.95%, 99.09%)	99.71% (98.94%, 99.96%)
Амниотическая жидкость	222	98.65% (96.10%, 99.72%)	99.10% (96.78%, 99.89%)	99.55% (97.52%, 99.99%)

В таблице чувствительности представлены данные, собранные при исследовании с использованием теста ARCHITECT AFP подтвержденных осложненных одноплодных беременностей. Данные представлены в таблице ниже.

Тип образца	Кол-во	Чувствительность (95%-й доверительный интервал) по кратным медианам (MoM) 2.0	2.5	3.0
Сыворотка крови матери	21	95.24% (76.18%, 99.88%)	80.95% (58.09%, 94.55%)	71.43% (47.82%, 88.72%)
Амниотическая жидкость	19	100.00% (82.35%, 100.00%)	94.74% (73.97%, 99.87%)	94.74% (73.97%, 99.87%)

АФП в серийном мониторинге, рабочие характеристики

При мониторинге несеминомного рака яичка должны оцениваться изменения в серийных значениях АФП в сочетании с данными, полученными в ходе физических осмотров, гистологических/лабораторных и других процедур клинической оценки.

Для определения значительного изменения в значении АФП было использовано референсное значение изменения (РЗИ).[53] Для выполнения данного расчета было получено РЗИ в каждом тесте (ARCHITECT AFP и тест сравнения) с учетом опубликованных данных о биологической вариации для АФП[54] и общей воспроизводимости определенного теста. РЗИ для методики ARCHITECT AFP был рассчитан как 39.22%, а для методики сравнения - 39.98%. Были получены минимум 3 серийных образца от каждого из 72 пациентов. Образцы были исследованы для определения изменений концентраций АФП по последовательным парам (n=207). Данные представлены в таблицах ниже.

% изменения в АФП	Изменение в статусе заболевания: Р кол-во (%)	С кол-во (%)	БПЗ кол-во (%)	П кол-во (%)	Общее кол-во (%)
> Увеличение РЗИ	7 (3.38)	3 (1.45)	9 (4.35)	8 (3.86)	27 (13.04)
Нет значительных изменений	20 (9.66)	38 (18.36)	70 (33.82)	18 (8.70)	146 (70.53)
> Снижение РЗИ	8 (3.86)	12 (5.80)	5 (2.42)	9 (4.35)	34 (16.43)
Общее	35 (16.91)	53 (25.60)	84 (40.58)	35 (16.91)	207 (100.00)

Р = Реакция; С = Стабильность; БПЗ = Без признаков заболевания; П = Прогрессия.

% изменения в АФП	Изменение в статусе заболевания: Прогрессия	Отсутствие прогрессии	Общее
> 39.22% увеличение	8 (A)	19 (B)	27 (A+B)
≤ 39.22% увеличение	27 (C)	153 (D)	180 (C+D)
Общее	35 (A+C)	172 (B+D)	207 (A+B+C+D)

Специфичность = D / (B+D) × 100% = 88.95%; 95%-й ДИ = 84.35 - 93.55%

Чувствительность = A / (A+C) × 100% = 22.86%; 95%-й ДИ = 9.38 - 40.00%

Диагностическая ценность отрицательного результата = D / (C+D) × 100% = 85.00%; 95%-й ДИ = 78.34 - 90.68%

Диагностическая ценность положительного результата = A / (A+B) × 100% = 29.63%; 95%-й ДИ = 12.00 - 52.17%

Кроме того, образцы исследовали по каждому субъекту. Эффективность заметна, когда сумма чувствительности и специфичности выше единицы (1). В этом исследовании эффективность РЗИ в мониторинге рака яичка была определена как 1.12 с 95%-м ДИ 0.98 - 1.25.

Результаты оценки изменения концентрации АФП в тесте ARCHITECT AFP и тесте сравнения на АФП были исследованы на согласованность с использованием их соответствующих РЗИ.

ARCHITECT AFP	Тест сравнения на АФП: > 39.98% увеличение	≤ 39.98% увеличение	Общее
> 39.22% увеличение	18 (A)	9 (B)	27 (A+B)
≤ 39.22% увеличение	12 (C)	166 (D)	178 (C+D)
Общее	30 (A+C)	175 (B+D)	205 (A+B+C+D)

Общая согласованность = (A+D) / (A+B+C+D) × 100% = 89.76%; 95%-й ДИ = 84.77 - 93.55%

Положительная согласованность = A / (A+C) × 100% = 60.00%; 95%-й ДИ = 40.60 - 77.34%

Отрицательная согласованность = D / (B+D) × 100% = 94.86%; 95%-й ДИ = 90.46 - 97.62%

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

На анализаторе Alinity i и системе ARCHITECT i System используются одни и те же реагенты и соотношения образца/реагента.

Если не указано другое, все исследования проводились на анализаторе Alinity i.

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование на основе рекомендаций документа EP05-A2 CLSI. Исследование проводилось с использованием 1 серии АФП Реагентов (Alinity i AFP Reagent Kit), 1 серии АФП Калибраторов (Alinity i AFP Calibrators) и 1 серии АФП Контрольных материалов (Alinity i AFP Controls) на 1 анализаторе. Три контроля и 5 панелей сыворотки крови человека были протестированы не менее чем в 2 повторах 2 раза в день в течение 20 дней.[55]

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (повторяемость) СКО	%КВ	Внутри лаборатории (общее)[a] СКО	%КВ
Низкий контроль	119	19.64	0.531	2.7	0.606	3.1
Средний контроль	119	191.21	5.163	2.7	6.135	3.2
Высокий контроль	119	937.10	33.232	3.5	37.931	4.0
Панель 1	119	3.08	0.091	2.9	0.114	3.7
Панель 2	119	11.17	0.257	2.3	0.281	2.5
Панель 3	120	563.07	15.487	2.8	16.648	3.0
Панель 4	119	1421.16	39.748	2.8	51.809	3.6
Панель 5	119	1828.03	63.920	3.5	82.348	4.5

[a] Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Образец	Кол-во	Среднее (IU/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее)[a]	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий контроль	119	16.30	0.441	2.7	0.503	3.1
Средний контроль	119	158.71	4.285	2.7	5.092	3.2
Высокий контроль	119	777.79	27.582	3.5	31.483	4.0
Панель 1	119	2.56	0.075	2.9	0.094	3.7
Панель 2	119	9.27	0.213	2.3	0.233	2.5
Панель 3	120	467.35	12.854	2.8	13.817	3.0
Панель 4	119	1179.57	32.991	2.8	43.002	3.6
Панель 5	119	1517.26	53.053	3.5	68.349	4.5

[a] Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

Открытие по ВОЗ

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Тест ARCHITECT AFP был разработан таким образом, чтобы иметь диапазон выхода 100 ± 10% при исследовании образцов с добавлением известного количества АФП в соответствии с 1-м Международным стандартом ВОЗ 72/225.

Было проведено исследование на материале 16 образцов сыворотки крови с низким уровнем АФП и 14 образцов амниотической жидкости. В образцы сыворотки крови вносился 1-й Международный стандарт ВОЗ 72/225 для получения экспериментальных образцов со значениями в интервале измерения теста. Образцы амниотической жидкости разводились в пропорции 1:40 с использованием ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent, затем в образцы вносился 1-й Международный стандарт ВОЗ 72/225 для получения экспериментальных образцов со значениями АФП в диапазоне 312.5 - 1250 ng/mL.* Образцы тестировали с использованием теста ARCHITECT AFP на 1 анализаторе, после чего рассчитывался полученный процент выхода. Для образцов сыворотки крови средний процент выхода составил 103.1% (диапазон: 99.5 - 108.6%). Для образцов амниотической жидкости средний процент выхода составил 101.2% (диапазон: 95.1 - 107.3%).

* Разведение в пропорции 1:40 образцов со значениями в диапазоне 12.5 - 50 µg/mL приравнивается к диапазону 312.5 - 1250 ng/mL в интервале измерения теста.

Нижние границы измерения

Было проведено исследование на основе рекомендаций документа EP17-A2 CLSI. Исследование проводилось с использованием 3 серий АФП Реагентов (Alinity i AFP Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже. Репрезентативные данные представлены с учетом нижней границы интервала измерения.[56]

	ng/mL	IU/mL
ПБ[a]	0.02	0.02
ПО[b]	0.04	0.03
ПКО[c, d]	0.5	0.4

[a] ПБ определен как 95-й процентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в n ≥ 60 повторах.

[b] ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в n ≥ 60 повторах.

[c] ПКО определен как самая низкая концентрация с общей допустимой ошибкой 2.5 ng/mL.

[d] Данное значение является ПКО, полученным на системе ARCHITECT System. ПКО, полученный на анализаторе Alinity i, также применим для данного ПКО.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP06-A CLSI.[57]

Тест демонстрирует линейность в интервале измерения 2.00 - 2000.00 ng/mL (1.66 - 1660.00 IU/mL).

Аналитическая специфичность

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Тест ARCHITECT AFP был разработан таким образом, чтобы разница концентраций АФП была в пределах или равнялась ± 10% при сравнении образцов с потенциальными интерферентами и референсных образцов.

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.[58] Оценивались потенциальные интерференты с целью определения, влияют ли они на концентрации АФП в тесте ARCHITECT AFP. Два потенциальных интерферента вносились в образцы с 2 уровнями АФП (приблизительно 10 и 1000 ng/mL). Образцы были исследованы, полученные концентрации АФП в обогащенных образцах сравнивались с концентрацией в референсных образцах. Данные представлены в таблице ниже.

Потенциальный интерферент	Высокий уровень	% интерференции[a]	
		10 ng/mL	1000 ng/mL
5-фторурацил	3 mmol/L	-0.4	0.3
Ацетаминофен	6.5 mg/mL	-3.1	-3.1
Альбумин	160 mg/mL	2.4	-4.1
Альфа-1-кислотный гликопротеин	2 mg/mL	0.2	-1.1
Альфа-1-антитрипсин	5 mg/mL	8.1	0.3
Альфа-2-макроглобулин	9 mg/mL	0.1	-0.1
Аспирин	10 mg/mL	-4.7	-4.9
Блеомицин	1000 µU/L	-2.5	-4.3
Карбоплатин	0.432 mg/mL	0.3	1.3
Церулоплазмин	2.5 mg/mL	-0.3	-0.6
Хорионический гонадотропин	1000 IU/L	-1.1	-2.2
Цисплатин	1000 µg/mL	-0.6	-1.2
Циклофосфамид	1437 µmol/L	0.3	-0.7
Этопозид	30 µg/mL	-0.8	0.3
Гамма-глобулины	30 mg/mL	-2.7	-2.4
Гаптоглобин	6 mg/mL	0.7	-1.0
Ифосфамид	249 µg/mL	-3.1	-2.7
Метотрексат	2 mmol/L	-0.6	-0.5
Плацентарный лактоген	100 µg/mL	-3.3	-3.6
Пролактин	500 ng/mL	-4.8	-5.0
Трансферрин	25 mg/mL	-1.6	-3.4
Винбластин	500 µg/mL	-3.4	-3.5
Винкристин	1000 ng/mL	-3.1	-4.4

[a] $\% \text{ интерференции} = \frac{\text{Среднее/медиана результата теста - Среднее/медиана референсного результата}}{\text{Среднее/медиана референсного результата}} \times 100$

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Интерференция

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

Тест ARCHITECT AFP был разработан таким образом, чтобы разница концентраций АФП была в пределах или равнялась ± 10% при сравнении образцов с повышенными уровнями эндогенных веществ и референсных образцов. Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.[58] Оценивалась потенциальная интерференция со стороны эндогенных веществ с целью определения, влияют ли они на концентрации АФП в тесте ARCHITECT AFP. Эндогенные вещества в перечисленных ниже концентрациях добавляли в образцы с 2 уровнями АФП (приблизительно 10 и 1000 ng/mL). Образцы были исследованы (n = 20), полученные концентрации АФП в обогащенных образцах сравнивались с концентрацией в референсных образцах. Данные представлены в таблице ниже.

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества	Высокий уровень	% интерференции[a] 10 ng/mL	% интерференции[a] 1000 ng/mL
Билирубин (неконъюгированный)	20 mg/dL	-0.5	0.3
Билирубин (коньюгированный)	20 mg/dL	-0.9	-0.8
Гемоглобин	500 mg/dL	-0.2	-1.3
Общий белок	12 g/dL	2.9	-0.2
Триглицериды	3000 mg/dL	-1.0	-1.9

[a] % интерференции = (Среднее/медиана результата теста - Среднее/медиана референсного результата) / Среднее/медиана референсного результата X 100

Потенциально интерферирующие вещества

Тест ARCHITECT AFP был разработан таким образом, чтобы иметь средний % выхода 100% ± 10% при исследовании образцов с ревматоидным фактором (RF) и человеческими антителами против мышиных антител (HAMA) с добавлением известного количества АФП. Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.[58] Оценивались потенциальные интерференты с целью определения, влияют ли они на концентрации АФП в тесте ARCHITECT AFP. Образцы пациентов с нижеприведенными веществами разделялись на 3 образца. К двум образцам добавляли 2 уровня АФП (приблизительно 10 и 1000 ng/mL). Образцы исследовались, концентрации АФП в обогащенных образцах сравнивались с концентрациями в образцах без добавления АФП. Данные представлены в таблице ниже.

Потенциально интерферирующие вещества	Кол-во	% выхода[a] 10 ng/mL	% выхода[a] 1000 ng/mL
Человеческие антитела против мышиных антител	13	104.7	105.9
Ревматоидный фактор	13	104.6	102.3

[a] % выхода = (Среднее/медиана результата обогащенного образца - Среднее/медиана результата необогащенного образца) / Среднее/медиана добавленного количества АФП X 100

Сравнение методов

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP09-A3 CLSI с использованием метода регрессии Passing-Bablok.[59]

		Единицы	Кол-во	Коэфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Alinity i AFP в сравн. с ARCHITECT AFP	Сыворотка крови	ng/mL	137	1.00	0.25	1.08	2.17 - 1827.82
	Амниотическая жидкость	ng/mL	134	0.99	0.10	1.05	4.51 - 1826.64

Эффект высокой дозы

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Эффект высокой дозы представляет собой явление, при котором образцы со сверхвысокой концентрацией могут демонстрировать результаты в пределах интервала измерения теста. При исследовании образцов с уровнем АФП приблизительно до 10 000 000 ng/mL в тесте ARCHITECT AFP не наблюдалось эффекта высокой дозы.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8:174.
2. Ruoslahti E, Engvall E, Kessler MJ. Chemical properties of alpha-fetoprotein. In: Herberman RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of Cancer.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1979:101-117.
3. Ruoslahti E, Seppälä M. Studies of carcino-fetal proteins: physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1971;7:218-225.
4. Tatarinov YS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of patients with primary liver tumors. *Vopr Med Khim* 1964;10:90-91.
5. Silver HKB, Gold P, Feder S, et al. Radioimmunoassay for human alpha-fetoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(2):526-530.
6. Waldmann TA, McIntire KR. The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer* 1974;34:1510-1515.
7. Kohn J, Orr AH, McElwain TJ, et al. Serum-alpha-fetoprotein in patients with testicular tumours. *Lancet* 1976;2:433-436.
8. Abelev GI. Alpha-fetoprotein as a model for studying reexpression of embryonic antigens in neoplasia. In: Herberman RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of Cancer.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1979:76-101.
9. Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1977;118:994-999.
10. Bosl GJ, Lange PH, Fraley EE, et al. Human chorionic gonadotropin and alphafetoprotein in the staging of nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 1981;47:328-332.
11. Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, et al. Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 1976;295(22):1237-1240.
12. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA. Human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. *Cancer* 1978;42:2768-2772.
13. Report from the Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: results of a multicentre study. *Lancet* 1985:8-11.
14. Perlin E, Engeler JE, Edson M, et al. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumors. *Cancer* 1976;37:215–219.
15. Wepsic HT. Alpha-fetoprotein: its quantitation and relationship to neoplastic disease. In: Kirkpatrick AM, Nakamura RM, editors. *Alpha-fetoprotein, laboratory procedures and clinical applications.* New York, NY: Masson Publishing USA Inc.; 1981:115-129.
16. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975;35:991-996.
17. Chen DS, Sung JL. Relationship of hepatitis B surface antigen to serum alpha-fetoprotein in nonmalignant diseases of the liver. *Cancer* 1979;44:984-992.

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

18. Report of U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1977:1323-1332.
19. Second Report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1979:651-662.
20. Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, et al. Data from an alpha-fetoprotein pilot screening program in Maine. *Obstet Gynecol* 1983;62(5):556-560.
21. Brock DJH. The prenatal diagnosis of neural tube defects. *Obstet Gynecol Surv* 1976;31(1):32-40.
22. Main DM, Mennuti MT. Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):1-16.
23. Adams MJ, Windham GC, James LM, et al. Clinical interpretation of maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(3):241-254.
24. American Society of Human Genetics policy statement for maternal serum alpha-fetoprotein screening programs and quality control for laboratories performing maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein assays. *Am J Hum Genet* 1987;40:75-82.
25. Cuckle HS, Nanchahal K, Wald NJ. Maternal serum alpha-fetoprotein and ethnic origin. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1111-1112.
26. Crandall BF, Lebherz TB, Schroth PC, et al. Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum: relation to race and body weight. *Clin Chem* 1983;29(3):531-533.
27. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1030-1032.
28. Baumgarten A, Robinson J. Prospective study of an inverse relationship between maternal glycosylated hemoglobin and serum alpha-fetoprotein concentrations in pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):77-81.
29. Palomaki GE, Knight GJ, Kloza EM, et al. Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1985:468.
30. Wald NJ, Cuckle H, Boreham J, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:101-105.
31. Crandall BF. Second trimester maternal serum screening to identify neural tube defects. In: Kirkpatrick AM, Nakamura RM, editors. *Alpha-fetoprotein, laboratory procedures and clinical applications.* New York, NY: Masson Publishing USA Inc.; 1981:93-105.
32. Seppälä M, Rapola J, Huttunen NP, et al. Congenital nephrotic syndrome: prenatal diagnosis and genetic counselling by estimation of amniotic fluid and maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* 1976:123-125.
33. Seppälä M. Increased alpha fetoprotein in amniotic fluid associated with a congenital esophageal atresia of the fetus. *Obstet Gynecol* 1973;42(4):613-614.
34. Palomaki GE, Hill LE, Knight GJ, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastroschisis and omphalocele. *Obstet Gynecol* 1988;71(6):906-909.
35. Wald N, Barker S, Cuckle H, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein and spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:357-362.
36. Brock DJH, Barron L, Duncan P, et al. Significance of elevated mid-trimester maternal plasma-alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1979:1281-1282.
37. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):572-576.
38. Redford DHA, Whitfield CR. Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancies uncomplicated by neural tube defect. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(5):550-553.
39. Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(6):657-661.
40. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
41. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.* 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
42. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual.* 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
43. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition.* CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
44. Horacek I, Pepperell RJ, Hay DL, et al. Detection of fetomaternal hæmorrhage by measurement of maternal serum-alpha-fetoprotein. *Lancet* 1976:200
45. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
46. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Maternal Serum Screening; Approved Standard—Second Edition.* CLSI Document I/LA25-A2. Wayne, PA: CLSI; 2011.
47. Maternal-fetal risk assessment and reference values in pregnancy. In: Sherwin JE, editor. *National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory Medicine Practice Guidelines.* Washington, DC: AACC Press; 2006:11-13.
48. Westgard JO. *Basic QC Practices.* 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
49. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
50. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
51. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
52. Bradley LA, Palomaki GE, and McDowell GA. ACMG Standards and Guidelines: technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. *Genetics in Medicine* 2005;7(5):355-369.
53. Fraser CG. *Biological Variation: From Principles to Practice.* Washington, DC: AACC Press; 2001:71-78.
54. Trapé J, Botargues JM, Porta F, et al. Reference change value for alpha-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003;49:1209-1211.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
57. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
58. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
59. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Используемые символы

	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
CONJUGATE	Конъюгат
CONTAINS: AZIDE	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
IVD	Медицинское изделие для диагностики *In Vitro*
INVERSIONS PERFORMED	Переворачивать (кол-во) раз
LOT	Номер серии
MICROPARTICLES	Микрочастицы
PRODUCT OF IRELAND	Продукт Ирландии
REF	Каталожный номер
SN	Серийный номер

Alinity и ARCHITECT являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях. Все другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712

CE

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.abbottdiagnostics.com

Редакция: март 2018 г.

©2016, 2018 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

Abbott

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Набор реагентов для количественного определения альфа-фетопротеина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека или амниотической жидкости на иммунохимических анализаторах Alinity i «АФП Реагенты (Alinity i AFP Reagent Kit)» для России

ТРАНСПОРТИРОВКА

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2-8°С. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 9 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают в соответствии с правилами обращения с медицинскими отходами, регламентирующимися СанПин 2.1.7.2790-10 от 12.12.2010 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

Необходимо следовать национальным стандартам при передаче и утилизации изделия, его компонентов и упаковки.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ, КОТОРЫМ СООТВЕТСТВУЕТ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

98/79/EC, EN ISO 9001, ISO 13485, EN ISO 18113-1, EN ISO 18113-2

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОТРЕБИТЕЛЬ

Профессиональный пользователь

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Материалы животного происхождения проверены и риски применения МИ указаны в Паспорте безопасности. Паспорта безопасности можно найти на сайте www.abbottdiagnostics.com или обратитесь к местному представителю.

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC)

CERTIFIED CORRECT IN ALL GOOD FAITH

24/07/2019 **Authorised Official**

Abbott Ireland Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
County Sligo
Ireland

24 July 2019

SLIGO CHAMBER OF COMMERCE (INC)
AUTHORISED CERTIFICATE OF ORIGIN

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Диагностическое подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго, Ирландия

Т: +353 43 3331000
Факс: +353 43 3331001

Подписано: ***/подписано/*** **Дата:** ***24 июля 2019 г.***

Селин Кюрран (Celine Curran),
Специалист по нормативно-правовому регулированию
Эбботт Ирландия,
Диагностическое подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго, Ирландия

/Печать: ТОРГОВАЯ ПАЛАТА СЛАЙГО (ИНК)
ПОДЛИННОСТЬ ЗАСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНА ДОБРОСОВЕСТНО
Уполномоченное лицо /подписано/ 24.07.2019 г./

/Печать: Эбботт Ирландия,
Диагностическое подразделение
Финисклин Бизнес Парк,
Слайго
Графство Слайго
Ирландия/

/Печать: ТОРГОВАЯ ПАЛАТА СЛАЙГО (ИНК)
ЗАВЕРЕННЫЙ СЕРТИФИКАТ О ПРОИСХОЖДЕНИИ/

/Подписано/ 24.07. 2019 г.
Селин Кюрран (Celine Curran),
Специалист по нормативно-правовому регулированию

Текст в документе «Инструкция по применению» на английском и русском языках полностью совпадает.

Перевод с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Шатневым Ильей Алексеевичем

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Российская Федерация. Город Москва.
Тридцатого июля две тысячи девятнадцатого года.
Я, ***Боронина Евгения Владимировна, временно исполняющая обязанности нотариуса г. Москвы Бахтадзе Эльмиры Юрьевны,*** свидетельствую подлинность подписи переводчика **Шатнева Ильи Алексеевича.**

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №77/52-н/77-2019-2-2619
Взыскано по тарифу **100 руб.**
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --

Е.В. Боронина

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 лист.(ов)
ВРИО Нотариуса.....)

ООО ЦИРМИ INFO@CIRMI.RU WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU