



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den **12. JAN. 2022**

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



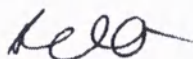
ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 11 January 2022
i.V.**

**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

**Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2022

REF

07027001190



07027001500



300

SYSTEM

Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CA 15-3 2	10002

Обратите внимание:

Значение CA 15-3, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. Поэтому в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать используемый метод тестирования CA 15-3. Показатели CA 15-3, определенные в анализируемых образцах с использованием различных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CA 15-3 был изменен, то значения CA 15-3, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения CA 15-3 в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода ведения пациентов с раком молочной железы. При использовании совместно с другими клиническими и диагностическими процедурами серийное исследование с использованием данного теста помогает:

- в раннем выявлении рецидивов у ранее проходивших лечение пациенток со II и III стадиями рака молочной железы;
- в мониторинге ответа на терапию у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801 для проведения иммуноанализа.

Теоретическое обоснование

CA 15-3 (раковый антиген 15-3) происходит гликопротеина муцина-1 (MUC-1).¹ В тесте CA 15-3, основанном на «сандвич-»-принципе, используются два моноклональных антитела (MA1, 115D8 и DF3, для обнаружения двух антигенных детерминант, ассоциированных с опухолевыми клетками при раке молочной железы. Антитела MA1 115D8 направлены против мембран жировых глобул молока человека,^{1,2,3} а антитела MA1 DF3 — против мембранной фракции клеток рака молочной железы человека.⁴

В норме антигены локализованы в люминальном секрете glanduloцитов и не циркулируют в крови. Когда клетки становятся злокачественными, а их базальные мембраны — проницаемыми, данный антиген определяется в сыворотке крови.⁵ Избыточная экспрессия MUC1 играет важную роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации — важном и сложном явлении, определяющем прогрессирование рака.⁶ Общие инструкции по расширенному мониторингу заболевания обозначены в обзоре Duffy и др.⁷ Метод мониторинга с применением CA 15-3 дешевле и наименее инвазивен. Он рекомендован в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейской группы по онкомаркерам (EGTM), особенно при заболеваниях, не измеряемых стандартным методом диагностической визуализации.⁸ Рекомендация Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по ведению пациентов с раком молочной железы предполагают, что онкомаркеры, как CA 15-3, можно применять для оценки ответа на лечение, особенно у пациентов с неизмеряемыми метастатическими заболеваниями. Изменение одних только онкомаркеров не является основанием для изменения терапии.⁷

Принцип метода

«Сандвич-»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: с помощью дилуэнта Diluent Universal осуществляется автоматическое предварительное разведение 6 мкл образца в отношении 1:20. Антиген (в 12 мкл предварительно разведенного образца), биотинизированное моноклональное антитело, специфичное к CA 15-3, и специфичное к CA 15-3 моноклональное антитело, меченное рутением комплексом⁹, вступают в реакцию с формированием сандвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляется несвязавшееся вещество. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Три(2,2'-биридин)рутение(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как CA15-3 2.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12,4 мг; Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0,72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-CA 15-3-Ат-биотин, 1 флакон, 19,7 мг; Биотинизированное моноклональное антитело (115D8; мышиное) 1,75 мг/л; фосфатный буфер 20 ммоль/л, pH 6,0; консервант.

R2 Анти-CA 15-3-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19,7 мг; Моноклональное антитело к CA 15-3 (DF3; мышиное), меченное рутением комплексом, 10 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7,0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики. Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами. Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами. Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

**Предупреждение**

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

Ответные действия:

R333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

R362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e rack в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:

в нескрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
На анализаторе cobas e 801	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1 + точка пересечения с осью ординат в пределах $\leq \pm 2$ Е/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 48 часов при 20-25 °C, 5 дней при 2-8 °C, 90 дней при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следует инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 03045846122, CA 15-3 II CalSet, 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, 4 x 3.0 мл
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e 801
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 801:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, системный раствор
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 пробирок для подачи ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, раствор для промывки
 - [REF] 05694302001, Планшет Assay Tip/Assay Cup, 6 упаковок x 6 коробок x 105 тестовых наконечников и 105 тестовых пробирок, 3 мешка для отходов
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 пробирки адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки измерительного устройства
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 пробирка адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки промывочного устройства
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e rack на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e rack.

Калибровка

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно теста Elecsys CA 15-3. Последний, в свою очередь, стандартизирован относительно метода Enzygnost-Test CA 15-3 и метода РИА для определения CA 15-3 компании Fujirebio Diagnostics.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты cobas e на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты cobas e на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за установленными пределами

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Tumor Marker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e rack и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию анализата для каждого образца (в Е/мл или в кЕ/л).

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 287 нмоль/л или ≤ 70 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: Степень извлечения ± 1.5 Е/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 15 Е/мл, в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией $> 15-50$ Е/мл и в пределах $\pm 13\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией > 50 Е/мл.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Как правило, хук-эффект высоких концентраций^{b)} не наблюдается при концентрациях CA 15-3 до 20000 Е/мл. Однако, ввиду гетерогенности антигена CA 15-3, нельзя полностью исключить эффект высокой дозы (хук-эффект) ниже указанного значения. В случае любого неожиданно низкого результата образец следует развести в соотношении 1:10 (см. раздел «Разведение») и протестировать повторно.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Карбоплатин	200
Цисплатин	225
Циклофосфамид	1000
Доксорубин	75
Этопозид	400
5-фторурацил	500
Флутамид	1000
Метотрексат	200
Митомицин	25
Тамоксифен	50

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Таксол	5.5

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

b) Эффект высокой дозы (хук-эффект): образец с истинной концентрацией, которая явно превышает диапазон измерений, но по результатам теста находится в пределах диапазона измерений.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

1.5-300 Е/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 1.5 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 300 Е/мл (или до 3000 Е/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 1.0 Е/мл

Предел обнаружения = 1.5 Е/мл

Предел количественного определения = 3 Е/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации анализата, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию анализата, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

На основании руководства, представленного в протоколе EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), проведено внутреннее исследование. По результатам расчета предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 0.576 Е/мл

Предел обнаружения = 1.10 Е/мл

Измерения предела количественного определения в ≥ 4 образцах сыворотки крови человека проводились в течение 5 дней, по 5 повторений в день, на каждом анализаторе. При коэффициенте вариации внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$ предел количественного определения составил 1.60 Е/мл.

Разведение

Используйте дилуэнт Diluent Universal для автоматического предварительного разведения образца. Образцы с концентрациями CA 15-3 выше диапазона измерений можно развести дилуэнт Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 30 Е/мл.

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

• Здоровые участники:

Результаты исследования референсного диапазона с использованием панели образцов 374 клинически здоровых небеременных женщин (исследование Roche № RD000788)

Процентиль (%)	Е/мл	Доверительный интервал (Е/мл)
95	26.2	25.2-27.9
97.5	28.5	26.7-34.5
99	34.5	28.7-57.8

• Пациенты с доброкачественными заболеваниями и беременные женщины:

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у пациентов с доброкачественными заболеваниями и беременных женщины (исследование Roche № B00P018)

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
Заболевания желудочно-кишечного тракта	109	84	16	0	0
Рак молочной железы	58	88	12	0	0
Гинекологические заболевания	42	83	12	5	0
Почечная недостаточность	37	81	19	0	0
Урологические заболевания	34	82	18	0	0
Бактериальная инфекция	27	96	4	0	0
Беременность	34	97	0	3	0

• Пациенты со злокачественными заболеваниями (кроме рака молочной железы):

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у лиц со злокачественным новообразованием, кроме рака молочной железы

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
К. желудка ^{c)}	36	75	14	8	3
Гепатоцеллюлярная К.	37	59	32	3	5
К. легкого	38	82	13	5	0
К. яичников	34	47	21	29	3
Гинекологическая К.	5	40	20	40	0
К. простаты	48	79	17	4	0

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
Колоректальная К.	40	93	8	0	0
К. поджелудочной железы	40	65	33	3	0

c) К = Карцинома

• Пациенты с раком молочной железы:

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у пациентов со злокачественными заболеваниями молочной железы. Определение стадии заболевания у пациентов проводилось в соответствии с критериями UICC при первичной диагностике до лечения. У пациентов с диагностированным рецидивом заболевания были обнаружены метастазы (M1).

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
UICC I	56	88	12	0	0
UICC II	126	85	13	2	0
UICC III	77	53	30	14	3
UICC IV	24	25	17	37	21
Рецидив заболевания	75	15	25	36	24

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут различаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 801					
Образец	Среднее значение Е/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	2.51	0.110	4.4	0.305	12.2
Сыворотка крови человека 2	26.7	0.528	2.0	0.768	2.9
Сыворотка крови человека 3	130	3.73	2.9	4.45	3.4
Сыворотка крови человека 4	157	7.03	4.5	7.95	5.0
Сыворотка крови человека 5	280	4.07	1.5	8.24	2.9
PC ^{d)} Tumor Marker1	23.2	0.300	1.3	0.621	2.7

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

Анализатор cobas e 801					
Образец	Среднее значение Е/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл (SD) Е/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл (SD) Е/мл	Коэф. вариации (CV) %
PC Tumor Marker2	95.7	1.49	1.6	2.88	3.0

d) PC = контрольный материал PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys CA 15-3 II, [REF] 07027001190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys CA 15-3 II, [REF] 03045838122 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 198

Регрессия Пассинга — Баблока⁹ Линейная регрессия

$$y = 0.994x - 0.065$$

$$y = 0.978x + 0.686$$

$$r = 0.969$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 5.14 до 279 Е/мл.

Аналитическая специфичность

В тесте Elecsys CA 15-3 II применяются моноклональные антитела 115D8 и DF3, которые можно приобрести только у Fujirebio Diagnostics, ее лицензиатов и представителей. Технические характеристики тестов, в которых используются эти антитела, не могут применяться к тестам, в которых используются другие антитела.

Клиническая эффективность при последующем наблюдении

Пациенты с диагностированным раком молочной железы были протестированы в рамках ретроспективного исследования (как минимум 4 образца пациента в ходе исследования отдаленных результатов) и классифицированы по категориям: рецидив [да/нет] при отсутствии признаков рака молочной железы или ответа на лечение [да/нет] при метастазировании рака молочной железы на основе клинической информации (диагностическая визуализация и другие лабораторные и инструментальные исследования). Концентрации CA 15-3 были измерены параллельно. ROC-анализ (график зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений) относительного изменения CA 15-3 для определения рецидива рака молочной железы/ответа на терапию при раке молочной железы с метастазированием проводили для того, чтобы продемонстрировать точность клинических данных при разных пороговых значениях и обобщить независимый от среза клинический эффект на ROC-кривой и соответствующей AUC (площадь под кривой).

Раннее выявление рецидивов

40 пациентов с раком молочной железы II или III стадии, которые получали лечение, находились под наблюдением в течение 1351 дня (медиана наблюдения — 105 дней). В общей сложности 172 образца (медиана — 4 образца от пациента) оценивали на предмет рецидива заболевания в течение периода наблюдения. Рецидив был определен у женщин без признаков заболевания в начале периода наблюдения в соответствии с клиническими симптомами. Рецидив заболевания наблюдался у 18 пациентов.

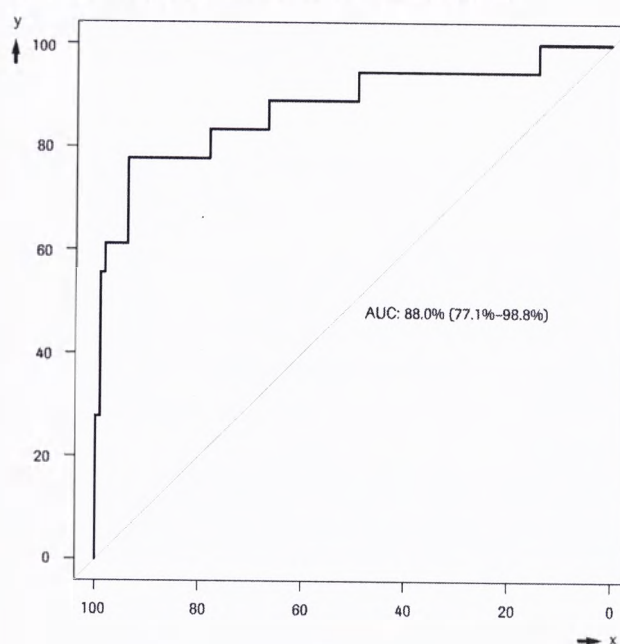
Таблица 2 x 2, раннее выявление рецидивов:

Повышение CA15-3 > 25 %	Рецидив	
	нет	да
нет	93	4
да	21	14

Соответствующие результаты для положительного прогностического значения (PPV) и отрицательного прогностического значения (NPV) с 95 % доверительным интервалом при увеличении порогового значения CA 15-3 на 25 % по данным этой таблицы:

Положительное прогностическое значение: 40 % (24-58 %)

Отрицательное прогностическое значение: 90 % (90-99 %)



x = специфичность (%); y = чувствительность (%)

Рисунок 1: ROC-кривая: рецидив рака молочной железы с точки зрения относительных изменений CA 15-3 к исходному уровню

Площадь под кривой (AUC) составила 0.8796 (95 % ДИ: 0.7709-0.9884)

Мониторинг ответа на терапию

15 пациентов с метастатическим раком молочной железы прошли лечение; ответ на терапию определяли по клиническим показателям. Всего было проведено 72 оценки (медиана — 4 оценки на пациента). Ответ на терапию наблюдался у 14 пациентов.

Таблица 2 x 2, ответ на терапию

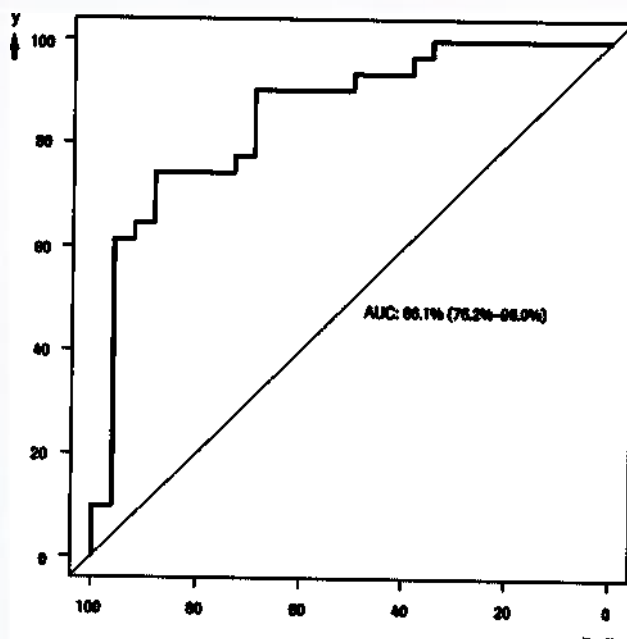
Снижение CA15-3 > 25 %	Ответ	
	нет	да
нет	25	19
да	1	12

Соответствующие результаты для положительного прогностического значения (PPV) и отрицательного прогностического значения (NPV) с 95 % доверительным интервалом по данным этой таблицы:

Положительное прогностическое значение: 92 % (64-100 %)

Отрицательное прогностическое значение: 57 % (41-72 %)

Elecsys CA 15-3 II

cobas®


x = специфичность (%); y = чувствительность (%)

Рисунок 2: ROC-кривая: ответ рака молочной железы на терапию согласно изменению CA 15-3 относительно исходного уровня

Площадь под кривой (AUC) составила 0.8610 (95 % ДИ: 0.7623-0.9598).

Список литературы

- 1 Duffy MJ. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem*, 1999;36:579-586.
- 2 Hilkens J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland. *Prot Biol Fluids* 1982;29:813-816.
- 3 Hilkens J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Int J Cancer* 1984;34:197-206.
- 4 Kufe D, Inghirami G, Abe M, et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumor. *Hybridoma* 1984;3(3):223-232.
- 5 Sekine H, Ohno T, Kufe DW. Purification and characterization of a high molecular weight glycoprotein detectable in human milk and breast carcinomas. *J Immunol* 1985;135(5):3610-3615.
- 6 Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Lakshmanan I, et al. Emerging role of mucins in epithelial to mesenchymal transition. *Curr cancer drug targets* 2013;13(9):945-56.
- 7 Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, et al. Chapter One - Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going?, In: Gregory S. Makowski, Editor(s), *Advances in Clinical Chemistry*, Elsevier, 2015;71: 1-23, ISSN 0065-2423, ISBN 9780128022566.
- 8 Cardoso F, et al. ESMO Guidelines for advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 2018;29: 1634-1657.
- 9 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.



CA 15-3 является зарегистрированной торговой маркой Fujirebio Diagnostics, Inc.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.
© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com

Roche

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

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения СА 15-3 в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода ведения пациентов с раком молочной железы. При использовании совместно с другими клиническими и диагностическими процедурами серийное исследование с использованием данного теста помогает:

- в раннем выявлении рецидивов у ранее проходивших лечение пациенток со II и III стадиями рака молочной железы;
- в мониторинге ответа на терапию у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801 для проведения иммуноанализа.

Противопоказания

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия;

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант, прошедшие обучение работе на соответствующих системах

Аналитическая специфичность

В состав реагента входят высокоспецифичные моноклональные антитела, направленные против конкретного эпитопа. Из-за природы используемых в производстве антител любая перекрестная реактивность полностью отсутствует или пренебрежительно мала.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 Е/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 15 – 300 Е/мл. в пределах 15%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 15 – 300 МЕ/мл не более 7,5 %

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных образцов 1 Cal 1 CA15-3 и 2 Cal 2 CA15-3 находится в пределах критерия приемлемости, составляет 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, Е/мл
20%	20 - 75
50%	100 - 160
80%	190 - 260

pH

R1	5,9 - 6,1 (25 °C)
R2	6,9 - 7,1 (25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,916 – 1,120 г/см ³
R2	0,927 – 1,133 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8 °C. Срок хранения не вскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 18 мес. Дату изготовления см. на упаковке

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

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

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты в кассете готовы к применению и поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе не более 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе не более 19,7 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе не более 19,7 мл

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 81,65 мм ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 21 мл ±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Прозрачная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Черная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Черная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка:

Вес: 131 г ±10%

Реагенты упакованы в картонную коробку, размеры (длина x ширина x высота): 96 мм ±10% x 35 мм ±10% x 115 мм ±10%

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

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделия упакованы герметично.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Внимание, см. инструкцию по применению
	Производитель		QR-код
	Содержимое		Глобальный номер предмета торговли
	Содержит достаточно для п-испытаний		Номер лота
	Только для диагностики in vitro		Срок годности
	Знак CE		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Хранить вертикально
	Знак опасности: Внимание. Опасность		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Кодовые обозначения опасности:
H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.
P280 Носите защитные перчатки.
P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.
P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.
P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.
4. Состав
5. Содержит достаточно для 300 испытаний
6. Название и адрес производителя
7. Страна происхождения
8. Предупреждение только для использования in vitro
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
12. Знак опасности: Внимание. Опасность
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Номер лота
16. Срок годности
17. Дата производства

18. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху

19. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. QR-код
5. Предупреждение только для использования in-vitro
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Содержит достаточно для 300 испытаний
9. Температурные ограничения
10. Знак опасности: Внимание. Опасность
11. Кодовое обозначение опасности:
H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
12. Логотип изготовителя
ACN (номер теста)

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 07027001190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

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

Стерилизация

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

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

Требования к охране окружающей среды

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

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

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

*Модули иммунохимических cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro).

**Используются совместно с

Используются совместно с «Набор калибраторов для количественного определения CA 15-3 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CA 15-3 II CalSet Elecsys and cobas e analyzers)», производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 12 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Elecsys CA 15-3 II

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)**, производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 января 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

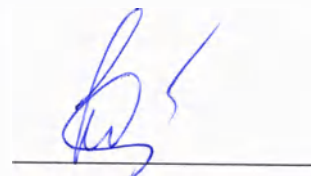
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Даффи М.Д. (Duffy MJ). "СА 15-3 и связанные с ними муцины в качестве циркулирующих маркеров при раке молочной железы". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1999;36:579-586.
- 2 Хилкенс Д., Буйджс Ф., Хилгерс Д. (Hilkens J, Buijs F, Hilgers J) и др. "Моноклональные антитела против мембран жировых глобул молока человека, обнаруживающих дифференциацию антигенов молочной железы". Журнал "Защитные биологические жидкости" 1982;29:813-816.
- 3 Хилкенс Д., Буйджс Ф., Хилгерс Д. (Hilkens J, Buijs F, Hilgers J) и др. "Моноклональные антитела против мембран жировых глобул молока человека, обнаруживающих дифференциацию антигенов молочной железы и ее опухолей". "Международный журнал рака" 1984;34:197-206.
- 4 Куф Д., Ингирами Д., Абе М. (Kufe D, Inghirami G, Abe M) и др. "Дифференциальная реактивность нового моноклонального антитела (DF3) со злокачественной и доброкачественной опухолью молочной железы человека". Журнал "Гибридома" 1984;(3):223-232.
- 5 Секин Х., Охно Т., Куф Д.В. (Sekine H, Ohno T, Kufe DW). "Очистка и характеристика гликопротеина высокого молекулярного веса, обнаруживаемого в молоке человека и карциномах молочной железы". "Журнал об иммунологии" 1985;135(5):3610-3615.
- 6 Поннасэми М.П., Сешачарулу П., Лакшманан И. (Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Lakshmanan I) и др. "Формирующаяся роль муцинов в эпителии мезенхимального перехода". Журнал "Настоящие цели противоопухолевых препаратов" 2013;13(9):945-56.
- 7 Даффи М.Д., Уолш С., МакДермотт Е.В. (Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW) и др. "Глава первая - Биомаркеры при раке молочной железы: Где мы и куда мы идем?", В: Грегори С. Маковски (Gregory S. Makowski), Редактор(ы), "Достижения в клинической химии", Изд-во "Элсевьер" (Elsevier), 2015;71: 1-23, ISSN 0065-2423, ISBN 9780128022566.
- 8 Кардосо Ф. (Cardoso F) и др. "Руководящие принципы ESMO для прогрессирующего рака молочной железы". Журнал "Анналы онкологии", 2018;29: 1634-1657.
- 9 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация

Город Москва

Четырнадцатого января две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 6 - 426

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

Handwritten signature in blue ink, partially obscured by a black ribbon used for securing the document.



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 08. FEB. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

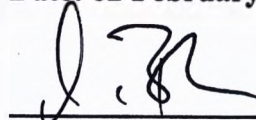
РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 02 February 2021



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

REF



SYSTEM

07027001190

07027001500

300

Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CA 15-3 2	10002

Обратите внимание:

Значение CA 15-3, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. Поэтому в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать используемый метод тестирования CA 15-3. Показатели CA 15-3, определенные в анализируемых образцах с использованием различных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CA 15-3 был изменен, то значения CA 15-3, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения CA 15-3 в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода ведения пациентов с раком молочной железы. При использовании совместно с другими клиническими и диагностическими процедурами серийное исследование с использованием данного теста помогает:

- в раннем выявлении рецидивов у ранее проходивших лечение пациенток со II и III стадиями рака молочной железы;
- в мониторинге ответа на терапию у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801 для проведения иммуноанализа.

Теоретическое обоснование

CA 15-3 (раковый антиген 15-3) происходит гликопротеина муцина-1 (MUC-1).¹ В тесте CA 15-3, основанном на «сэндвич»-принципе, используются два моноклональных антитела (MAb), 115D8 и DF3, для обнаружения двух антигенных детерминант, ассоциированных с опухолевыми клетками при раке молочной железы. Антитела MAb 115D8 направлены против мембран жировых глобул молока человека,^{1,2,3} а антитела MAb DF3 — против мембранной фракции клеток рака молочной железы человека.⁴

В норме антигены локализируются в люминальном секрете glanduloцитов и не циркулируют в крови. Когда клетки становятся злокачественными, а их базальные мембраны — проницаемыми, данный антиген определяется в сыворотке крови.⁵ Избыточная экспрессия MUC1 играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном трансдифференцировании — важном и сложном явлении, определяющем прогрессирование рака.⁶ Общие инструкции по расширенному мониторингу заболевания обозначены в обзоре Duffy и др.⁷ Метод мониторинга с применением CA 15-3 дешев и наименее инвазивен. Он рекомендован в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейской группы по онкомаркерам (EGTM), особенно при заболеваниях, не измеряемых стандартным методом диагностической визуализации.⁸ Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по ведению пациентов с раком молочной железы предполагают, что онкомаркеры, как CA 15-3, можно применять для оценки ответа на лечение, особенно у пациентов с неизмеряемыми метастатическими заболеваниями. Изменение одних только онкомаркеров не является основанием для изменения терапии.⁷

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: с помощью дилуэнта Diluent Universal осуществляется автоматическое предварительное разведение 6 мкл образца в отношении 1:20. Антиген (в 12 мкл предварительно разведенного образца), биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к CA 15-3, и специфичное к CA 15-3 моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом⁹, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутение(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как CA15-3 2.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-CA 15-3-Ат-биотин, 1 флакон, 19.7 мл: Биотинилированное моноклональное антитело (115D8; мышиное) 1.75 мг/л; фосфатный буфер 20 ммоль/л, pH 6.0; консервант.
- R2 Анти-CA 15-3-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19.7 мл: Моноклональное антитело к CA 15-3 (DF3; мышиное), меченное рутениевым комплексом, 10 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
- P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.
- P280 Носите защитные перчатки.

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e rack в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
На анализаторе cobas e 801	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1 + точка пересечения с осью ординат в пределах $\leq \pm 2$ Е/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 48 часов при 20-25 °C, 5 дней при 2-8 °C, 90 дней при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 03045846122, CA 15-3 II CalSet, 4 x 1.0 мл
 - REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, 4 x 3.0 мл
 - REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e 801
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 801:
- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, системный раствор
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - REF 07485409001, Reservoir Cups, 8 пробирок для подачи ProCell II M и CleanCell M
 - REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, раствор для промывки
 - REF 05694302001, Планшет Assay Tip/Assay Cup, 6 упаковок x 6 коробок x 105 тестовых наконечников и 105 тестовых пробирок, 3 мешка для отходов
 - REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 пробирки адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки измерительного устройства
 - REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 пробирка адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки промывочного устройства
 - REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e rack на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e rack.

Калибровка

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно теста Elecsys CA 15-3. Последний, в свою очередь, стандартизирован относительно метода Enzygnost-Test CA 15-3 и метода РИА для определения CA 15-3 компании Fujirebio Diagnostics.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты cobas e на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты cobas e на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за установленными пределами

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Tumor Marker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы. Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e rack и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца (в Е/мл или в кЕ/л).

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 287 нмоль/л или ≤ 70 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: Степень извлечения ± 1.5 Е/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 15 Е/мл, в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией $> 15-50$ Е/мл и в пределах ± 13 % от исходного значения для образцов с концентрацией > 50 Е/мл.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Как правило, хук-эффект высоких концентраций^{b)} не наблюдается при концентрациях CA 15-3 до 20000 Е/мл. Однако, ввиду гетерогенности антигена CA 15-3, нельзя полностью исключить эффект высокой дозы (хук-эффект) ниже указанного значения. В случае любого неожиданно низкого результата образец следует развести в соотношении 1:10 (см. раздел «Разведение») и протестировать повторно.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Карбоплатин	200
Цисплатин	225
Циклофосфамид	1000
Доксорубин	75
Этопозид	400
5-фторурацил	500
Флутамид	1000
Метотрексат	200
Митомицин	25
Тамоксифен	50

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Таксол	5.5

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

b) Эффект высокой дозы (хук-эффект): образец с истинной концентрацией, которая явно превышает диапазон измерений, но по результатам теста находится в пределах диапазона измерений.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

1.5-300 Е/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 1.5 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 300 Е/мл (или до 3000 Е/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 1.0 Е/мл

Предел обнаружения = 1.5 Е/мл

Предел количественного определения = 3 Е/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

На основании руководства, представленного в протоколе EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), проведено внутреннее исследование. По результатам расчета предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 0.576 Е/мл

Предел обнаружения = 1.10 Е/мл

Измерения предела количественного определения в ≥ 4 образцах сыворотки крови человека проводились в течение 5 дней, по 5 повторений в день, на каждом анализаторе. При коэффициенте вариации внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 % предел количественного определения составил 1.60 Е/мл.

Разведение

Используйте дилуент Diluent Universal для автоматического предварительного разведения образца. Образцы с концентрациями CA 15-3 выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 30 Е/мл.

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

• Здоровые участники:

Результаты исследования референсного диапазона с использованием панели образцов 374 клинически здоровых небеременных женщин (исследование Roche № RD000788)

Процентиль (%)	Е/мл	Доверительный интервал (Е/мл)
95	26.2	25.2-27.9
97.5	28.5	26.7-34.5
99	34.5	28.7-57.8

• Пациенты с доброкачественными заболеваниями и беременные женщины:

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у пациентов с доброкачественными заболеваниями и беременных женщины (исследование Roche № B00P018)

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
Заболевания желудочно-кишечного тракта	109	84	16	0	0
Рак молочной железы	58	88	12	0	0
Гинекологические заболевания	42	83	12	5	0
Почечная недостаточность	37	81	19	0	0
Урологические заболевания	34	82	18	0	0
Бактериальная инфекция	27	96	4	0	0
Беременность	34	97	0	3	0

• Пациенты со злокачественными заболеваниями (кроме рака молочной железы):

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у лиц со злокачественным новообразованием, кроме рака молочной железы

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
К. желудка ^{c)}	36	75	14	8	3
Гепатоцеллюлярная К.	37	59	32	3	5
К. легкого	38	82	13	5	0
К. яичников	34	47	21	29	3
Гинекологическая К.	5	40	20	40	0
К. простаты	48	79	17	4	0

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
Колоректальная К.	40	93	8	0	0
К. поджелудочной железы	40	65	33	3	0

c) К = Карцинома

• Пациенты с раком молочной железы:

Относительное распределение концентраций СА 15-3 у пациентов со злокачественными заболеваниями молочной железы. Определение стадии заболевания у пациентов проводилось в соответствии с критериями UICC при первичной диагностике до лечения. У пациентов с диагностированным рецидивом заболевания были обнаружены метастазы (M1).

	Всего участников	< 25 Е/мл	25-50 Е/мл	> 50-200 Е/мл	> 200 Е/мл
	N	Классификация в процентах (%)			
UICC I	56	88	12	0	0
UICC II	126	85	13	2	0
UICC III	77	53	30	14	3
UICC IV	24	25	17	37	21
Рецидив заболевания	75	15	25	36	24

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут различаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение Е/мл	Станд. откл (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	2.51	0.110	4.4	0.305	12.2
Сыворотка крови человека 2	26.7	0.528	2.0	0.768	2.9
Сыворотка крови человека 3	130	3.73	2.9	4.45	3.4
Сыворотка крови человека 4	157	7.03	4.5	7.95	5.0
Сыворотка крови человека 5	280	4.07	1.5	8.24	2.9
PC [®] Tumor Marker1	23.2	0.300	1.3	0.621	2.7

Elecsys CA 15-3 II

cobas®

Анализатор cobas e 801					
Образец	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
	Среднее значение Е/мл	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) Е/мл	Коеф. вариации (CV) %
PC Tumor Marker2	95.7	1.49	1.6	2.88	3.0

d) PC = контрольный материал PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys CA 15-3 II, [REF] 07027001190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys CA 15-3 II, [REF] 03045838122 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 198

Регрессия Пассинга — Баблока⁹ Линейная регрессия

$$y = 0.994x - 0.065$$

$$y = 0.978x + 0.686$$

$$r = 0.969$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 5.14 до 279 Е/мл.

Аналитическая специфичность

В тесте Elecsys CA 15-3 II применяются моноклональные антитела 115D8 и DF3, которые можно приобрести только у Fujirebio Diagnostics, ее лицензиатов и представителей. Технические характеристики тестов, в которых используются эти антитела, не могут применяться к тестам, в которых используются другие антитела.

Клиническая эффективность при последующем наблюдении

Пациенты с диагностированным раком молочной железы были протестированы в рамках ретроспективного исследования (как минимум 4 образца пациента в ходе исследования отдаленных результатов) и классифицированы по категориям: рецидив [да/нет] при отсутствии признаков рака молочной железы или ответа на лечение [да/нет] при метастазировании рака молочной железы на основе клинической информации (диагностическая визуализация и другие лабораторные и инструментальные исследования). Концентрации CA 15-3 были измерены параллельно. ROC-анализ (график зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений) относительного изменения CA 15-3 для определения рецидива рака молочной железы/ответа на терапию при раке молочной железы с метастазированием проводили для того, чтобы продемонстрировать точность клинических данных при разных пороговых значениях и обобщить независимый от среза клинический эффект на ROC-кривой и соответствующей AUC (площадь под кривой).

Раннее выявление рецидивов

40 пациентов с раком молочной железы II или III стадии, которые получали лечение, находились под наблюдением в течение 1351 дня (медиана наблюдения — 105 дней). В общей сложности 172 образца (медиана — 4 образца от пациента) оценивали на предмет рецидива заболевания в течение периода наблюдения. Рецидив был определен у женщин без признаков заболевания в начале периода наблюдения в соответствии с клиническими симптомами. Рецидив заболевания наблюдался у 18 пациентов.

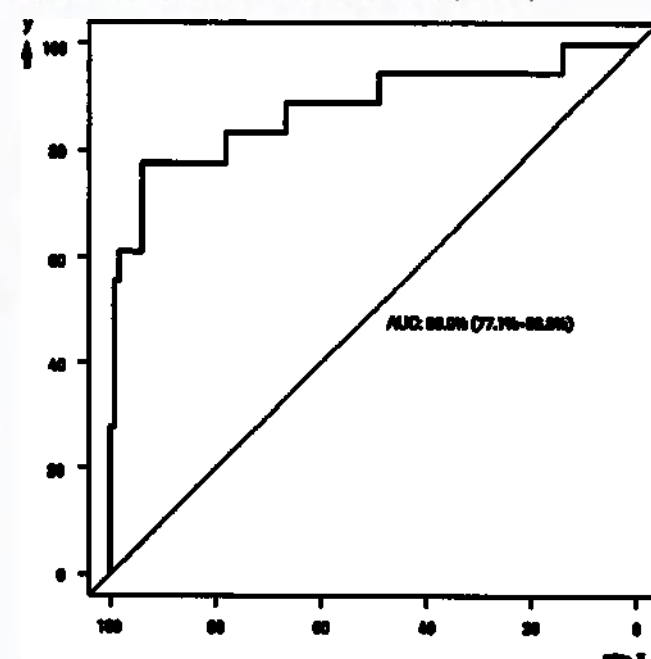
Таблица 2 x 2, раннее выявление рецидивов:

	Рецидив	
	нет	да
Повышение CA15-3 > 25 %	нет	да
нет	93	4
да	21	14

Соответствующие результаты для положительного прогностического значения (PPV) и отрицательного прогностического значения (NPV) с 95 % доверительным интервалом при увеличении порогового значения CA 15-3 на 25 % по данным этой таблицы:

Положительное прогностическое значение: 40 % (24-58 %)

Отрицательное прогностическое значение: 90 % (90-99 %)



x = специфичность (%); y = чувствительность (%)

Рисунок 1: ROC-кривая: рецидив рака молочной железы с точки зрения относительных изменений CA 15-3 к исходному уровню

Площадь под кривой (AUC) составила 0.8796 (95 % ДИ: 0.7709-0.9884)

Мониторинг ответа на терапию

15 пациентов с метастатическим раком молочной железы прошли лечение; ответ на терапию определяли по клиническим показателям. Всего было проведено 72 оценки (медиана — 4 оценки на пациента). Ответ на терапию наблюдался у 14 пациентов.

Таблица 2 x 2, ответ на терапию

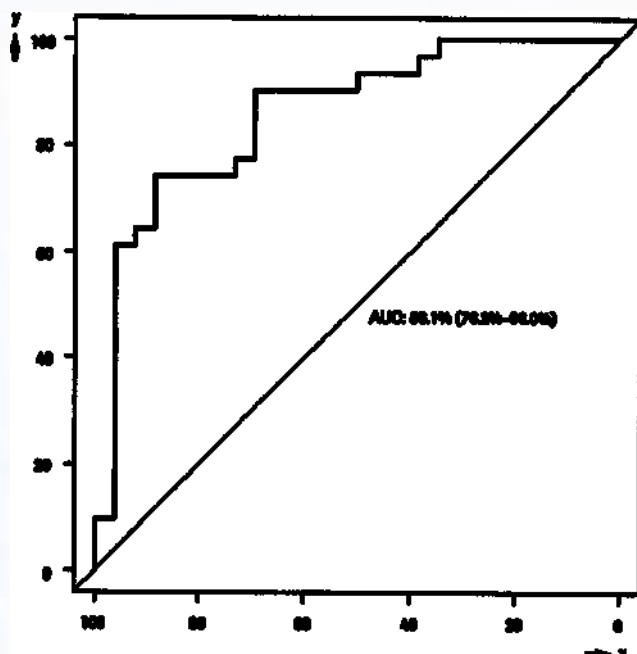
	Ответ	
	нет	да
Снижение CA15-3 > 25 %	нет	да
нет	25	19
да	1	12

Соответствующие результаты для положительного прогностического значения (PPV) и отрицательного прогностического значения (NPV) с 95 % доверительным интервалом по данным этой таблицы:

Положительное прогностическое значение: 92 % (64-100 %)

Отрицательное прогностическое значение: 57 % (41-72 %)

Elecsys CA 15-3 II

cobas®


x = специфичность (%); y = чувствительность (%)

Рисунок 2: ROC-кривая: ответ рака молочной железы на терапию согласно изменению CA 15-3 относительно исходного уровня

Площадь под кривой (AUC) составила 0.8610 (95 % ДИ: 0.7623-0.9598).

Список литературы

- 1 Duffy MJ. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem*, 1999;36:579-586.
- 2 Hilken J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland. *Prot Biol Fluids* 1982;29:813-816.
- 3 Hilken J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Int J Cancer* 1984;34:197-206.
- 4 Kufe D, Inghirami G, Abe M, et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumor. *Hybridoma* 1984;(3):223-232.
- 5 Sekine H, Ohno T, Kufe DW. Purification and characterization of a high molecular weight glycoprotein detectable in human milk and breast carcinomas. *J Immunol* 1985;135(5):3610-3615.
- 6 Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Lakshmanan I, et al. Emerging role of mucins in epithelial to mesenchymal transition. *Curr cancer drug targets* 2013;13(9):945-56.
- 7 Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, et al. Chapter One - Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going?, In: Gregory S. Makowski, Editor(s), *Advances in Clinical Chemistry*, Elsevier, 2015;71: 1-23, ISSN 0065-2423, ISBN 9780128022566.
- 8 Cardoso F, et al. ESMO Guidelines for advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 2018;29: 1634-1657.
- 9 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.



CA 15-3 является зарегистрированной торговой маркой Fujirebio Diagnostics, Inc.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog. Roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания.
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.Roche.com



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

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения СА 15-3 в сыворотке и плазме крови человека в качестве вспомогательного метода ведения пациентов с раком молочной железы. При использовании совместно с другими клиническими и диагностическими процедурами серийное исследование с использованием данного теста помогает:

- в раннем выявлении рецидивов у ранее проходивших лечение пациенток со II и III стадиями рака молочной железы;
- в мониторинге ответа на терапию у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801 для проведения иммуноанализа.

Противопоказания

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Аналитическая специфичность

В состав реагента входят высокоспецифичные моноклональные антитела, направленные против конкретного эпитопа. Из-за природы используемых в производстве антител любая перекрестная реактивность полностью отсутствует или пренебрежительно мала.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 Е/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 15 – 300 Е/мл. в пределах 15%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации в диапазоне концентраций 15 – 300 МЕ/мл не более 7,5 %

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных образцов 1 Cal 1 CA15-3 и 2 Cal 2 CA15-3 находится в пределах критерия приемлемости, составляет 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, Е/мл
20 %	20 - 75
50%	100 - 160
80%	190 - 260

pH

R1	5,9 - 6,1 (25 °C)
R2	6,9 - 7,1 (25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,916 – 1,120 г/см ³
R2	0,927 – 1,133 г/см ³
M	1.01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8 °C. Срок хранения невскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 18 мес. Дату изготовления см. на упаковке

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

Упаковка

Реагенты в кассете готовы к применению и поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе не более 12,4 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе не более 19,7 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе не более 19,7 мл

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 81,65 мм ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ±10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 21 мл ±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Прозрачная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Черная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Черная крышка

Длина (всей крышки), мм, 25,8 ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 ±10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка:

Вес: 131 г ±10%

Реагенты упакованы в картонную коробку, размеры (длина x ширина x высота): 96 мм ±10% x 35 мм ±10% x 115 мм ±10% Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделия упакованы герметично.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Номер по каталогу		Внимание, см. инструкцию по применению
	Производитель		QR-код
	Содержимое		Глобальный номер предмета торговли
	Содержит достаточно для п-испытаний		Номер лота
	Только для диагностики in vitro		Срок годности
	Знак CE		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Хранить вертикально
	Знак опасности: Внимание. Опасность		

Маркировка картонной упаковки

- Наименование
- Номер по каталогу
- Кодовые обозначения опасности:
H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.
P280 Носите защитные перчатки.
P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.
P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.
P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.
- Состав
- Содержит достаточно для 300 испытаний
- Название и адрес производителя
- Страна происхождения
- Предупреждение только для использования in vitro
- СЕ-маркировка
- Температурные ограничения
- Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
- Знак опасности: Внимание. Опасность
- QR – код
- Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
- Номер лота
- Срок годности
- Дата производства
- Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
- Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

- Наименование
- Номер по каталогу
- Состав
- QR-код
- Предупреждение только для использования in-vitro
- Номер лота
- Срок годности
- Содержит достаточно для 300 испытаний
- Температурные ограничения
- Знак опасности: Внимание. Опасность
- Кодовое обозначение опасности:
H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
- Логотип изготовителя
ACN (номер теста)

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилуминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07027001190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

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

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий

транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

*Модули иммунохимических cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro).

**Используются совместно с

Используются совместно с «Набор калибраторов для количественного определения CA 15-3 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CA 15-3 II CalSet Elecsys and cobas e analyzers)», производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 08 февраля 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys CA 15-3 II

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 15-3 II cobas e analyzers/CA15-3 2)**, производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 02 февраля 2021 года

[подпись]

Д-р Манфред Бём

(Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

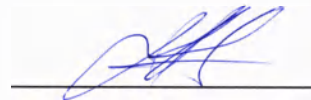
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Даффи М.Д. (Duffy MJ). "CA 15-3 и связанные с ними муцины в качестве циркулирующих маркеров при раке молочной железы". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1999;36:579-586.
- 2 Хилкенс Д., Буйджс Ф., Хилгерс Д. (Hilkens J, Buijs F, Hilgers J) и др. "Моноклональные антитела против мембран жировых глобул молока человека, обнаруживающих дифференциацию антигенов молочной железы". Журнал "Защитные биологические жидкости" 1982;29:813-816.
- 3 Хилкенс Д., Буйджс Ф., Хилгерс Д. (Hilkens J, Buijs F, Hilgers J) и др. "Моноклональные антитела против мембран жировых глобул молока человека, обнаруживающих дифференциацию антигенов молочной железы и ее опухолей". "Международный журнал рака" 1984;34:197-206.
- 4 Куф Д., Ингирами Д., Абе М. (Kufe D, Inghirami G, Abe M) и др. "Дифференциальная реактивность нового моноклонального антитела (DF3) со злокачественной и доброкачественной опухолью молочной железы человека". Журнал "Гибридома" 1984;(3):223-232.
- 5 Секин Х., Охно Т., Куф Д.В. (Sekine H, Ohno T, Kufe DW). "Очистка и характеристика гликопротеина высокого молекулярного веса, обнаруживаемого в молоке человека и карциномах молочной железы". "Журнал об иммунологии" 1985;135(5):3610-3615.
- 6 Поннасэми М.П., Сешачарулу П., Лакшманан И. (Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Lakshmanan I) и др. "Формирующаяся роль муцинов в эпителии мезенхимального перехода". Журнал "Настоящие цели противоопухолевых препаратов" 2013;13(9):945-56.
- 7 Даффи М.Д., Уолш С., МакДермотт Е.В. (Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW) и др. "Глава первая - Биомаркеры при раке молочной железы: Где мы и куда мы идем?", В: Грегори С. Маковски (Gregory S. Makowski), Редактор(ы), "Достижения в клинической химии", Изд-во "Элсевьер" (Elsevier), 2015;71: 1-23, ISSN 0065-2423, ISBN 9780128022566.
- 8 Кардосо Ф. (Cardoso F) и др. "Руководящие принципы ESMO для прогрессирующего рака молочной железы". Журнал "Анналы онкологии", 2018;29: 1634-1657.
- 9 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва

Двадцать девятого марта две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 12 - 3511

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.



Л.В.Дейнеко

