

State of California
Secretary of State

, Inc.
31vd.
51

tificate is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

United States of America

Public document

Public document / El presente documento público

Document signed by

Document signed by / É par / Firmado por
D. K. Picard

in the capacity of

in the capacity of / en qualité de / en calidad de
Notary Public, State of California

the seal / stamp of

the seal / stamp of / du sceau / timbre de / vestido del sello / timbre de
D. K. Picard , Notary Public, State of California

Certified

Attesté / Certificado

Sacramento, California

6. the

le / el día

30th day of April 2021

Secretary of State, State of California

16343

/ stamp:

u / timbre

/ timbre:



10. Signature:

Signature:

Firma:

[Handwritten signature]

only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the seal or stamp which the public document bears.

le does not certify the content of the document for which it was issued.

issuance of this Apostille, see: apostille-search.sos.ca.gov/.

cate does not constitute an Apostille under the Hague Convention of 5 October 1961, when it is presented in a country which is not a party to the Convention. In such cases, the certificate should be presented to the consular section of the mission representing that country.

apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont le document public est revêtu.

elle ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

elle peut être vérifiée à l'adresse suivante: apostille-search.sos.ca.gov/.

ne constitue pas une Apostille en vertu de la Convention de La Haye du 5 Octobre 1961, lorsque présenté dans un pays qui n'est pas partie à la Convention. Dans ce cas, le certificat doit être présenté à la section consulaire de la mission qui représente ce pays.

certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del documento público esté revestido.

no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

la se puede verificar en la dirección siguiente: apostille-search.sos.ca.gov/.

no constituye una Apostilla en virtud del Convenio de La Haya de 5 de octubre de 1961 cuando se presenta en un país que no es parte en el mismo. En estos casos, el certificado debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





Instructions for Use

To Whom It May Concern,

The attached document (1 page) is a Instructions for Use for Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3.

Rebecca M. Rodarte

Rebecca M. Rodarte
Regulatory Affairs

2021 Mar 18

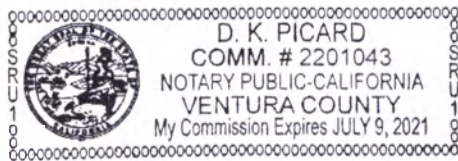
Date

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California

County of Ventura

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 18 day of March, 2021, by Rebecca M. Rodarte, proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) who appeared before me.



(Seal)

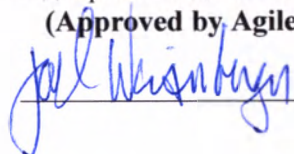
Signature

D. K. Picard



175636 6/12

Одобрено «Аджилент Текнолоджис, Инк.»
(Approved by Agilent Technologies, Inc.)

 Джоэл Вайзенбергер
(Joel Weisenberger)

« 26 » February 2021г.

ИСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
(INSTRUCTIONS FOR USE)

Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3, для
выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим
методом

(Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3)

США
(USA)

Оглавление

Информация для оператора

1. Наименование	4
2. Описание изделия	4
3. Состав	4
4. Содержимое упаковки (комплектность поставки)	4
4.1 Необходимые, но не поставляемые материалы и оборудование	4
5. Назначение	7
5.1 Функциональное назначение	7
5.2 Область применения	7
5.3 Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия	7
5.4 Показания и противопоказания:	7
5.5 Описание целевого анализа	8
5.6 Квалификация пользователя:	8
5.7 Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия	8
5.8 Биологический референтный интервал применения медицинского изделия.	8
6. Потенциальный потребитель	8
7. Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и /или человеческого происхождения	9
8. Срок годности	9
9. Принцип метода определения	9
10. Подготовка образцов к проведению анализа	10
10.1 Подготовка гистологического препарата	10
10.2 Рекомендации по хранению	10
11. Протокол окрашивания	10
11.1 Подготовка Антитела моноклонального мышиногo к PD-L1 человека, клон 22C3 для анализа 10	
11.2 Подготовка реагентов и оборудования к проведению анализа	11
12. Интерпретация результатов окрашивания	11
13. Неклинические характеристики. Аналитическая специфичность. Аналитическая чувствительность.	15
13.1 Аналитическая специфичность	15
13.1.1 Интерферирующие вещества	15
13.2 Аналитическая чувствительность	16
14. Диагностическая чувствительность и специфичность	16
14.1 Диагностическая чувствительность и специфичность по данным испытаний в РФ	16
15. Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность	18
15.1 Критерии приемлемости	18
15.2 Результаты испытания прецизионности в условиях повторяемости и прецизионности в условиях воспроизводимости в РФ	18

16.	Контроль окрашивания	19
17.	Общие меры предосторожности:	20
18.	Ограничения	20
19.	Специфические для продукта ограничения	21
20.	Утилизация	21
21.	Условия транспортировки, хранения и эксплуатации изделия	22
21.1	Транспортирование	22
21.2	Хранение	22
21.3	Эксплуатация	22
22.	Сведения об охране окружающей среды	22
23.	Сведения о стерильности	22
24.	Информация о порядке обработки медицинского изделия для его повторного использования	23
25.	Гарантии изготовителя	23
25.1	Отдел рекламаций	23
26.	Маркировка	23
26.1	Макет маркировки на русском языке	24
26.2	Маркировка картонной упаковки	24
27.	Контактная информация. Авторизованный представитель в РФ.	24
28.	Производитель	25
29.	Место производства	25
30.	Инструкция по применению	26

1. Наименование

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3).

Далее по тексту- Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3; изделие.

2. Описание изделия

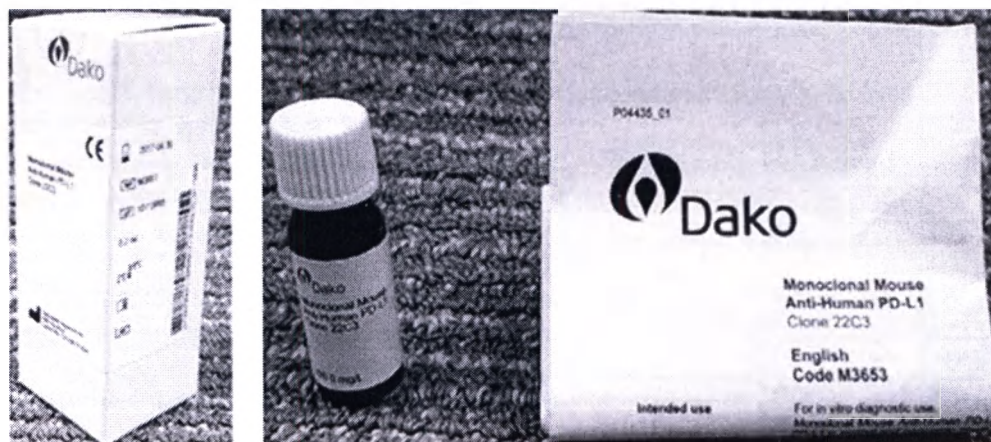


Рис.1: Изображение Антитела моноклонального мышиного к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3).

3. Состав

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3), в составе:

1. Раствор мышиного моноклонального антитела к PD-L1 человека, клон 22C3 (0,2 мл) -1 флакон;
2. Инструкция по применению.

4. Содержимое упаковки (комплектность поставки)

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3 поставляется во флаконе темного стекла, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один флакон содержит 0,2 мл реагента, достаточное количество для проведения 50 тестов. Инструкция по применению уложена в коробку.

В комплект поставки изделия Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3 не входят контрольные материалы.

4.1 Необходимые, но не поставляемые материалы и оборудование

В таблице 1 приведен перечень материалов и оборудования, которые могут потребоваться для ИГХ окрашивания. Требования к аппарату для иммуногистохимического окрашивания указаны в таблице 2.

Таблица 1

Наименование	№ Рег.удостов.
Разбавитель антител с компонентами снижения фоновой окраски; (Antibody Diluent with Background-Reducing Components); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. ("Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.")	ФСЗ 2007/00210
Раствор для восстановления антигена ЭнВижн ФЛЕКС, низкий pH, Концентрированный x 50, для использования в Автоматической Платформе Линк, 3x30 мл; (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, low pH, Concentrated (50x), to be used in the Automatic Link Instrument, 3 x 30 mL); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08215
Контроль отрицательный, мышиные IgG1, 1 мл; (Negative control, Mouse IgG1, IgG1 1.0 mL); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08215
Буфер промывной ЭнВижн ФЛЕКС, концентрированный x20, для использования в использования в Автоматической Платформе Линк, 1л; (EnVision FLEX Wash Buffer (20x), 1 L); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08215
Предметные стекла с положительно заряженным покрытием Superfrost Plus; (Slides with positively charged coating Superfrost Plus); Gerhard Menzel B.V. & Co.KG ("Герхард Менцель Б. В. & Ко.КГ"), Германия	РЗН 2015/3107
Дако Стекло покровное 24x50мм, 5x200 шт.; (Dako Coverslip 24 x 50 mm, 5 x 200 pcs.); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	РЗН 2015/3107
Дако Среда для заключения без толуола, 500 мл; (Dako Toluene-Free Mounting Medium, 500 mL); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2011/11187
Гематоксилин ЭнВижн ФЛЕКС, Готовый к применению, для использования в Автоматической Платформе Линк, 3 x 45 мл, 400-600 тестов; (EnVision FLEX Hematoxylin, ready-to-use, to be used in the Automatic Link Bench, 3 x 45 ml, 400–600 tests); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08215
Система детекции ЭнВижн ФЛЕКС+, ПХ, Мышиные, Высокий pH, для использования в Автоматической Платформе Линк, 400-600 тестов; (EnVision FLEX+ Detection System, PH, Mouse, high pH, to be used in the Automatic Link Bench, 400–600 tests); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08215
Усилитель Dako ДАБ, 110 мл; (Dako DAB Enhancer, 110 ml); Agilent Technologies, Inc. ("Аджилент Текнолоджис, Инк.")	-
Дистиллированная или деионизированная вода (химически чистая) pH 5,0-7,0	-
Модуль предварительной подготовки для депарафинизации и восстановления антигена PT Link;	ФСЗ 2010/08443

Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	
Световой микроскоп общего назначения, снабженный объективами с 4х/5х, 10х, 20х, 40х.	-
Положительные и отрицательные ткани для использования в качестве контроля ИГХ окрашивания (самостоятельно изготавливается лабораторией): контрольные стекла PD-L1 «+» ткань миндалина контрольные стекла PD-L1 «-» ткань мышцы	-
Автоматические одноканальные дозаторы переменного объема: 0,5-10 мкл, 2-20мкл, 10-100 мкл, 20-200 мкл, 100-1000 мкл; Eppendorf Manufacturing Corporation, («Эппендорф Мануфэктуринг Корпорэйшн», Германия), или аналогичные	-
Станция иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48" (Autostainer Link 48); Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»); возможно применение оборудования с характеристиками, указанными в Таблице 2.	ФСЗ 2010/08443
Набор емкостей для реагентов для калибровки при монтаже 12 мл (упаковка 25 шт.), 1 упаковка; (User-Fillable Reagent Bottles, 25 bottles, 12 mL) Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2010/08443
Лента клейкая для маркировки предметных стекол Seymour Label Kit for 3000 Labels; (Seymour Label Kit f 3000 Labels) Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»)	ФСЗ 2007/00214
Набор реагентов PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа, в составе: 1. Реагент блокирующий пероксидазу - 1 шт. (34,5 мл). 2. Антитело моноклональное к PD-L1 мышинное, клон 22C3 - 1 шт. (19,5 мл). 3. Реагент отрицательного контроля - 1 шт. (15 мл). 4. Линкер, антимышинный - 1 шт. (34,5 мл). 5. Реагент для визуализации - пероксидаза хрена - 1 шт. (34,5 мл). 6. ДАБ+ забуференный субстрат - 15 шт. (7,2 мл). 7. ДАБ+ хромоген - 1 шт. (5 мл). 8. Усилитель ДАБ - 1 шт. (34,5 мл). 9. Раствор для демаскировки антигена с низким pH EnVision FLEX (50х) - 6 шт. (30 мл). 10. Предметные стекла с контрольной клеточной линией** - 15 шт.; производства "Аджилент Текнолоджис, Инк." *PD-L1 "+" клеточная линия NCI-H226 *PD-L1 "-" клеточная линия MCF-7)	РЗН 2018/7117

Таблица 2. Характеристики аппарата для иммуногистохимического окрашивания.

№ п. п.	Аппарат иммуногистохимического окрашивания	Требуемые функции и параметры
1	Окрашивание ИГХ препаратов в лабораторных условиях стандартизированным методом с обеспечением проведения реакции антиген-антитело	Наличие
2	Поддержка проведения депарафинизации во встроенном или внешнем модуле	Наличие
3	Поддержка проведения демаскировки антигенов во встроенном или внешнем модуле	Наличие
4	Количество позиций для загрузки реактивов	не менее 10
5	Автоматическое нанесение стандартного количества реагентов (антитела, системы детекции) на препараты	Наличие

6	Защита препаратов от высыхания	Наличие
7	Емкости для слива отходов	Наличие
8	Емкости для рабочих растворов	Наличие
9	Управление с персонального компьютера	Наличие
10	Русскоязычное программное обеспечение	Наличие

5. Назначение

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3, предназначено для применения в иммуногистохимии, используется как вспомогательное средство при диагностике *in vitro*. Это антитело маркирует PD-L1 в мембранах нормальных и опухолевых эпителиальных тканей. Клиническая интерпретация любого окрашивания или его отсутствия должна быть дополнена морфологическими исследованиями и надлежащими контролями, а также другими оценками в контексте клинического анамнеза пациента и других диагностических тестов, проведенных квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение. Данное антитело предназначено для применения после первичной диагностики опухоли традиционными гистопатологическими методами с использованием неиммунологического гистохимического окрашивания.

5.1 Функциональное назначение

Качественная оценка экспрессии PD-L1 в эпителиальных опухолях с подтвержденным патоморфологическим диагнозом.

5.2 Область применения

Область применения – клиническая лабораторная диагностика.

5.3 Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия

Применение изделия не зависит от популяционных и демографических аспектов.

5.4 Показание и противопоказания:

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3) показано к применению для определения белка PD-L1 в зафиксированных в формалине и залитых парафином (FFPE) клинических образцах тканей эпителиальной природы: немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака желудка, трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ)*, рака шейки матки и уротелиальной карциномы. Клиническая интерпретация окрашивания или его отсутствия должна дополняться гистологическими исследованиями и оценкой соответствующих контролей. Оценка должна проводиться квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение в контексте истории болезни пациента и других диагностических тестов.

*Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)- подтип рака молочной железы, при котором не экспрессируется рецептор эстрогена (ER-), рецептор прогестерона (PR-) и человеческий эпидермальный фактор роста тип 2 (HER2-).

НМРЛ:

– для образцов НМРЛ, используют расчет балльной доли опухоли (далее - TPS) - процента жизнеспособных опухолевых клеток с частичным или полным окрашиванием мембраны любой интенсивности (Таблица 3). Нормальные клетки и ассоциированные с опухолью иммунные клетки, такие как инфильтрирующие лимфоциты или макрофаги, не должны включаться в балльную оценку для определения положительности на PD-L1.

Формула расчета TPS для образцов НМРЛ.

$$TPS = \frac{\text{Число PD-L1-окрашенных клеток (мембраны опухолевых клеток)}}{\text{Общее количество жизнеспособных опухолевых клеток}} \times 100, \%$$

Рак желудка, рак шейки матки, уротелиальная карцинома, ТНРМЖ:

– для образцов ткани рака желудка, рака шейки матки, уротелиальной карциномы и ТНРМЖ используют расчет комбинированной позитивной оценки (далее - CPS) - количество окрашенных клеток с экспрессией PD-L1 (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги), деленное на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток и умноженное на 100.

Формула расчета CPS для образцов ткани рака желудка, рака шейки матки, уротелиальной карциномы и ТНРМЖ.

$$CPS = \frac{\text{Число PD-L1-окрашенных клеток (мембрана опухолевых клеток, мембрана и цитоплазма лимфоцитов, мембрана и цитоплазма макрофагов)}}{\text{Общее количество жизнеспособных опухолевых клеток}} \times 100$$

Таблица. 3. Критерии порогов отсечки

Тип опухоли	Уровень экспрессии PD-L1
НМРЛ	TPS ≥ 1 %
Рак желудка	CPS ≥ 1
Рак шейки матки	CPS ≥ 1
Уротелиальная карцинома	CPS ≥ 10
Трижды негативный рак молочной железы	CPS ≥ 10

Противопоказания: не применять Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3 не по назначению.

5.5 Описание целевого анализа

PD-L1- лиганд 1 белка программируемой гибели клетки (1). Лиганд программируемой гибели 1 представляет собой трансмембранный белок типа 1 с молекулярной массой 40 кДа и является лигандом для рецептора PD-1 (2). Связывание лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1, находящимся на Т-клетках, ингибирует пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов (2). В некоторых опухолях имеет место стимулирующая регуляция лигандов PD-1, и передача сигналов через этот путь может способствовать ингибированию активного Т-клеточного иммунного надзора за опухолями (3). Блокирование взаимодействия PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 высвобождает опосредованное путем PD-1 ингибирование иммунного ответа, в том числе противоопухолевого иммунного ответа (4).

5.6 Квалификация пользователя:

Настоящее изделие применяется только квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение.

5.7 Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

не применимо для данного изделия.

5.8 Биологический референтный интервал применения медицинского изделия.

Минимальная определяемая концентрация белка PD-L1 с использованием Антитела моноклонального мышиного против PD-L1 человека, клон 22C3, как было показано методом Вестерн-блотт, составляет 0,5 нг/ мл белка.

6. Потенциальный потребитель

Патологоанатомические лаборатории/отделения медицинских организаций. Медицинский персонал патологоанатомических лабораторий/отделений должен иметь документированное

подтверждение проведенного обучения, связанного с потенциальным риском, сочетающимся с работой с любым медицинским (клиническим) лабораторным устройством. Квалифицированный специалист (например, врач патморфолог, цитолог, медицинский технолог) должен быть специально обучен интерпретировать алгоритмы окрашивания и оценки для Антитела моноклонального мышиног к PD-L1 человека, клон 22C3.

7. Информация о наличии в медицинском изделии лекарственного средства для медицинского применения, материалов животного и /или человеческого происхождения

Состав (информация о компонентах)

Подробный состав изделия описан в разделе «Предоставляемые реагенты» стр. 26. Изделие не содержит лекарственных средств.

Изделие содержит следующие материалы животного происхождения:

Таблица 4.

Название материала	Характер	Тип	Источник	Поставщик
Антитело моноклональное мышиног к лиганду- 1 белка программируемой гибели клетки (PD-L1)	Потенциальный возбудитель инфекции*	Очищенное рекомбинантное мышиног моноклональное антитело в растворе 0,05 моль/л Трис-HCl, 0,015 моль/л азида натрия	Мышь	Agilent Technologies, Inc. ("Аджилент Текнолоджис, Инк.")
Бычий сывороточный альбумин	Потенциальный возбудитель инфекции*	Преимущественно гамма-глобулин	Бык	Proliant Biologicals, Inc. ("Пролиант Байолоджикалз, Инк.")

* Материалы, являющиеся потенциальными возбудителями инфекции, могут содержать инфекционные жизнеспособные трансмиссивные агенты, хотя и с низкой вероятностью заражения. Производитель утверждает, что материалы животного происхождения не содержат агентов инфекционной губчатой энцефалопатии. Однако, так как никакие известные методы не гарантируют отсутствия инфекционных агентов, обращайтесь с изделием и образцами пациентов как с потенциально инфекционно опасными. Необходимо применять средства индивидуальной защиты (перчатки, защита для глаз), тщательно мыть руки после анализа.

8. Срок годности

Срок годности Антитела моноклонального мышиног к PD-L1, клон 22C3 – 24 мес. при 2-8°C при соблюдении всех условий транспортирования, хранения и эксплуатации. После первого вскрытия флакона с изделием Антитело моноклональное мышиног к PD-L1, клон 22C3, сохраняет свои свойства до окончания срока годности (указано на этикетке) при соблюдении условий хранения. Срок годности предварительно разведенного антитела моноклонального мышиног к PD-L1 человека, клон 22C3, готового к использованию (1X), составляет 30 дней при хранении 2-8°C.

9. Принцип метода определения

Иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ). Антитело моноклональное мышиног к PD-L1 человека, клон 22C3 разработано для выполнения процедуры ИГХ окрашивания FFPE образцов с использованием станции иммуногистохимического окрашивания Autostainer Link 48 ("Автостейнер Линк 48"); "Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернешнл) Пте. Лтд." (возможно применение

оборудования с характеристиками, указанными в Таблице 2). После инкубации с первичным моноклональным антителом к PD-L1 человека, клон 22C3 или реагентом отрицательного контроля (РОК)- контроль отрицательный, мышиные IgG1 (Negative control, Mouse IgG1, IgG1), образцы инкубируют с линкерным антителом, специфичным для первичного антитела, а затем инкубируют с готовым к использованию реагентом для детекции, состоящим из молекул вторичного антитела и молекул пероксидазы хрена, соединенных с основной цепью полимера декстрана. Ферментативное превращение добавленного впоследствии хромогена приводит к образованию осадка видимого продукта реакции. Цвет продукта цветной реакции изменяется с помощью реагента-усилителя хромогена (энхансера). После данных процедур образец может быть докрашен и заклеен покровным стеклом. Результаты интерпретируют с помощью светового микроскопа.

Полученные результаты облегчают дифференциальную диагностику патофизиологических процессов, которые могут быть связаны или не связаны с определенным антигеном.

Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение, с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом (например, патоморфологом, цитологом) в контексте истории болезни, с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

10. Подготовка образцов к проведению анализа

Образцы тканей следует подготовить для ИГХ окрашивания, руководствуясь Приказом от 24.03.2016 № 179Н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» и иными релевантными нормативными документами.

10.1 Подготовка гистологического препарата

Для использования пригодны зафиксированные в нейтральном забуференном формалине, залитые в парафин ткани (FFPE). Альтернативные фиксаторы не были валидированы и могут дать ошибочные результаты. Рекомендуемое время фиксации составляет 12-72 часов в 10% нейтральном забуференном формалине (НЗФ), однако исследование с использованием ограниченного числа образцов показало, что время фиксации 4-168 часов в 10% НЗФ систематически не изменяет обнаружение PD-L1. Время фиксации ≤ 3 часов может привести к вариативности обнаружения PD-L1. Образцы должны быть приготовлены в виде блоков толщиной 3 или 4 мм, зафиксированы в НЗФ, обезвожены и очищены в серии спиртов и ксилола (гистологической степени очистки) с последующей инфильтрацией расплавленным парафином. Температура парафина не должна превышать 60 °C. В блоках FFPE ткани, которые хранятся в течение 5 лет или более, может быть утрачена иммунореактивность PD-L1.

Необходимо изготовить срезы толщиной 4-5 мкм. Готовые срезы поместить на предметные стекла типа Superfrost Plus или аналог.

Использование изделия на декальцифицированных тканях не валидировалось и не рекомендуется.

10.2 Рекомендации по хранению

Готовые неокрашенные срезы хранить в темноте при температуре 2-8° C не более 5 месяцев для сохранения антигенности.

11. Протокол окрашивания

см в основной части Инструкции, раздел «Методика окрашивания».

11.1 Подготовка Антитела моноклонального мышиного к PD-L1 человека, клон 22C3 для анализа

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3 следует подготовить для анализа. Рекомендовано разведение антитела моноклонального мышиного к PD-L1 человека, клон 22C3- 1:50. Изделие разводят в разбавителе антител с компонентами снижения фоновой окраски (Antibody Diluent with Background-Reducing Components); номер по каталогу S3022). Разведите ПОК до той же рабочей концентрации IgG1, что и первичное антитело. Разведенное Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3 можно использовать в течение 30 дней после приготовления при хранении при 2-8°C. Используйте ПОК в соответствии с инструкцией по применению.

11.2 Подготовка реагентов и оборудования к проведению анализа

Следующие реагенты и оборудование (см. Таблицу 1) необходимо приготовить до ИГХ окрашивания.

Оборудование и реагенты должны быть подготовлены согласно инструкции по применению.

12. Интерпретация результатов окрашивания

Окрашенные микропрепараты интерпретируются квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение с использованием средств световой микроскопии. Перед интерпретацией полученных результатов квалифицированный специалист, имеющий опыт применения иммуногистохимических методик, должен оценить тканевые контроли и приемлемость качества окраски микропрепарата.

12.1 Алгоритм оценивания НМРЛ:

Следует оценить и включить в оценку экспрессии PD-L1 все жизнеспособные опухолевые клетки на всем срезе ткани. Чтобы образец считался подходящим для оценки PD-L1, на PD-L1 окрашенном предметном стекле должно присутствовать минимум 100 жизнеспособных опухолевых клеток.

Оценка предметного стекла должна выполняться квалифицированным специалистом с помощью оптического микроскопа. Для оценки иммуногистохимического окрашивания и оценки целесообразно использовать объектив с 10–40-кратным увеличением. *В процентную оценку должно быть включено любое видимое окрашивание мембраны опухолевых клеток.*

Таблица 5. Критерии включения/исключения клеточных элементов при расчете TPS для образцов НМРЛ

Элементы ткани	Включаются в определение TPS для образца НМРЛ	Исключаются из определения TPS для образца НМРЛ
Опухолевые клетки	Убедительное частичное или полное окрашивание клеточной мембраны (любой интенсивности) жизнеспособных опухолевых клеток	Любое окрашивание цитоплазмы.
Иммунные клетки	Не включаются	Любое окрашивание иммунных клеток, например: - Мононуклеарные воспалительные клетки (крупные лимфоциты, моноциты, легочные макрофаги) - Клетки плазмы - Нейтрофилы
Другие клетки	Не включаются	Любое окрашивание: - Нормальных клеток, примыкающих к опухолевым клеткам - Клеток стромы (фибробластов) - Некротических клеток и/или клеточного дебриса - Антракозный пигмент

См. дополнительные указания в Руководстве по интерпретации результатов окрашивания. Обратитесь за информацией к авторизованному представителю.
<https://pathology-education.agilent.com/en-us/atlas.html>

12.2 Алгоритм оценивания рака желудка:

Таблица 6.

Критерии включения/исключения клеточных элементов при расчете CPS
 для образцов рака желудка

Элементы ткани	Включаются в знаменатель	Исключаются из знаменателя
Опухолевые клетки	Убедительное частичное или полное линейное окрашивание клеточной мембраны (любой интенсивности) жизнеспособных опухолевых клеток рака желудка	опухолевые клетки с признаками некроза
Иммунные клетки	Мононуклеарные воспалительные клетки (МВК) с окрашиванием мембраны и/или цитоплазмы* в гнездах опухолевых клеток и в прилегающей поддерживающей строме**: - Лимфоциты (включая скопление лимфоцитов) - Макрофаги*** Оцениваются только МВК, непосредственно связанные с ответом на опухоль.	- Неокрашенные МВК - Нейтрофилы, эозинофилы
Другие клетки	Не включаются.	- Нормальные клетки (включая ганглионарные клетки) - Стромальные клетки (включая фибробласты) - Некротические клетки и/или клеточный дебрис.

*Окрашивание мембраны и цитоплазмы в МВК часто неразлично из-за высокого ядерно-цитоплазматического соотношения. Поэтому МВК с окрашиванием мембраны и цитоплазмы включены в знаменатель CPS.

**Прилегающие МВК определяются как клетки, находящиеся в том же поле при 20х увеличении, что и клетки опухоли. Однако МВК, которые непосредственно НЕ связаны с ответом на опухоль, должны быть исключены из оценки.

***Макрофаги и гистиоциты рассматриваются как одинаковые клетки.

См. дополнительные указания в Руководстве по интерпретации результатов окрашивания. Обратитесь за информацией к авторизованному представителю.
<https://pathology-education.agilent.com/en-us/atlas.html>

12.3 Алгоритм оценивания рака шейки матки:

Таблица 7.

Критерии включения/исключения клеточных элементов при расчете CPS
 для образцов рака шейки матки

Элементы ткани	Включаются в знаменатель	Исключаются из знаменателя
Опухолевые клетки	Убедительное частичное или полное линейное окрашивание клеточной мембраны (любой интенсивности) жизнеспособных опухолевых клеток инвазивного рака шейки матки	Клетки с признаками некроза
Иммунные клетки	Мононуклеарные воспалительные клетки (МВК) с окрашиванием	Неокрашенные МВК, не входящие в структуру опухоли

Элементы ткани	Включаются в знаменатель	Исключаются из знаменателя
	мембраны и/или цитоплазмы* в гнездах опухолевых клеток и в прилежащей поддерживающей строме**: ○ Лимфоциты (включая скопление лимфоцитов) ○ Макрофаги*** Оцениваются только MBK, непосредственно связанные с ответом на опухоль.	• Нейтрофилы, эозинофилы
Другие клетки	• Не включаются	• Не включаются

*Окрашивание мембраны и цитоплазмы в MBK часто неразлично из-за высокого ядерно-цитоплазматического соотношения. Поэтому MBK с окрашиванием мембраны и цитоплазмы включены в знаменатель CPS.

**Прилегающие MBK определяются как клетки, находящиеся в том же поле при 20х увеличении, что и клетки опухоли. Однако MBK, которые непосредственно НЕ связаны с ответом на опухоль, должны быть исключены из оценки.

***Макрофаги и гистиоциты рассматриваются как одинаковые клетки

См. дополнительные указания в Руководстве по интерпретации результатов окрашивания. Обратитесь за информацией к авторизованному представителю.
<https://pathology-education.agilent.com/en-us/atlas.html>

12.4 Алгоритм оценивания уротелиальной карциномы:

Таблица 8.

Критерии включения/исключения при расчете CPS с образцами ткани уротелиальной карциномы

Элементы ткани	Включаются в знаменатель	Исключаются из знаменателя
Опухолевые клетки	Убедительное частичное или полное линейное окрашивание клеточной мембраны (любой интенсивности) жизнеспособных опухолевых клеток уротелиальной карциномы, включая: • карциномы in situ (CIS) • любая инвазия базальной мембраны • метастатической карциномы	• Неокрашенные опухолевые клетки • Опухолевые клетки с окрашиванием только цитоплазмы.
Иммунные клетки	Мононуклеарные воспалительные клетки (MBK) с окрашиванием мембраны и/или цитоплазмы* в гнездах опухолевых клеток и в прилежащей поддерживающей строме**: ○ Лимфоциты (включая скопление лимфоцитов) ○ Макрофаги*** Оцениваются только MBK, непосредственно связанные с ответом на опухоль.	• Неокрашенные MBK • MBK (включая лимфоидные скопления), связанные с язвами, хроническим циститом и с другими неопухолевыми процессами. • MBK, связанные с нормальными структурами. • Нейтрофилы, эозинофилы и клетки плазмы
Другие клетки	Не включаются.	• Нормальные клетки • Стромальные клетки (включая фибробласты) • Некротические клетки и/или клеточный дебрис.

*Окрашивание мембраны и цитоплазмы в MBK часто неразлично из-за высокого ядерно-цитоплазматического соотношения. Поэтому MBK с окрашиванием мембраны и цитоплазмы включены в числитель CPS.

**Прилегающие MBK определяются как клетки, находящиеся в том же поле при 20х увеличении, что и

клетки опухоли. Однако MBK, которые непосредственно НЕ связаны с ответом на опухоль, должны быть исключены из оценки.

***Макрофаги и гистиоциты рассматриваются как одинаковые клетки

См. дополнительные указания в Руководстве по интерпретации результатов окрашивания. Обратитесь за информацией к авторизованному представителю.
<https://pathology-education.agilent.com/en-us/atlas.html>

12.5 Алгоритм оценивания ТНРМЖ:

Таблица 9. Критерии включения/исключения при расчете CPS для образцов ТНРМЖ

Элементы ткани	Включаются в знаменатель	Исключаются из знаменателя
Опухолевые клетки	Убедительное частичное или полное линейное окрашивание клеточной мембраны (любой интенсивности) жизнеспособных опухолевых клеток уротелиальной карциномы, включая: • карциномы in situ (CIS) • любая инвазия базальной мембраны • метастатической карциномы	• Неокрашенные опухолевые клетки • Опухолевые клетки с окрашиванием только цитоплазмы.
Иммунные клетки	Мононуклеарные воспалительные клетки (MBK) с окрашиванием мембраны и/или цитоплазмы в гнездах опухолевых клеток и в прилегающей поддерживающей строме ○ Лимфоциты (включая скопление лимфоцитов) ○ Макрофаги Оцениваются только MBK, непосредственно связанные с ответом на опухоль.	• Неокрашенные MBK • MBK (включая лимфоидные скопления), связанные с язвами, хроническим воспалением и с другими неопухолевыми процессами. • MBK, связанные с нормальными структурами. • Нейтрофилы, эозинофилы и клетки плазмы
Другие клетки	Не включаются.	• Нормальные клетки • Стромальные клетки (включая фибробласты) • Некротические клетки и/или клеточный дебрис.

См. дополнительные указания в Руководстве по интерпретации результатов окрашивания. Обратитесь за информацией к авторизованному представителю.
<https://pathology-education.agilent.com/en-us/atlas.html>

12.7 Алгоритм оценивания тканевых контролей:

Таблица 10. Оценивание тканевых контролей.

Предметное стекло с тканью положительного контроля (ткань миндалин)	Предметное стекло с тканью положительного контроля (ткань миндалин) позволяет проверить, что метод фиксации и процесс демаскировки антигена являются эффективными. Для интерпретации результатов окрашивания используют неповрежденные клетки, поскольку некротические или дегенерировавшие клетки часто окрашиваются неспецифически. Должно наблюдаться коричневое окрашивание плазматической мембраны. Должно наблюдаться сильное положительное окрашивание участков эпителия крипт и слабое или умеренное окрашивание фолликулярных макрофагов в зародышевых центрах. Отрицательное окрашивание должно наблюдаться в эндотелии, фибробластах, а также на поверхностном эпителии. Должна наблюдаться окраска герминальных центров. Неспецифическое окрашивание должно оставлять 0.
Предметное стекло с	Предметное стекло с тканью отрицательного контроля следует обследовать после

тканью отрицательного контроля (ткань мышцы)	ткани положительного контроля для верификации специфичности мечения антигена-мишени первичным антителом. Отсутствие специфического окрашивания на предметном стекле с тканью отрицательного контроля подтверждает отсутствие перекрестной реактивности набора с клетками/клеточными компонентами. В качестве альтернативы, отрицательные участки ткани положительного контроля могут служить в качестве ткани отрицательного контроля, но это должно быть проверено пользователем. Если происходит нежелательное специфическое окрашивание клеточной мембраны на предметном стекле с тканью отрицательного контроля, результаты с образцом пациента должны считаться недействительными.
Предметное стекло с тканью пациента, окрашенной с использованием реагента отрицательного контроля	Следующим обследуют образцы пациента, окрашенные с использованием РОК. Отсутствие окрашивания клеточной мембраны верифицирует специфическое мечение антигена-мишени первичным антителом. Окрашивание, происходящее в цитоплазме образца, обработанного РОК, следует считать неспецифическим окрашиванием.
Предметное стекло с контрольными клеточными линиями (не предоставляется с изделием)	В каждом цикле окрашивания, при необходимости, рекомендуем использовать окрашивание изделием одного предметного стекла с двумя контрольными клеточными линиями (положительная по PD-L1 NCI-H226 и отрицательная по PD-L1 MCF-7) из Набора реагентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа (P3H 2018/7117). Критерии приемлемости NCI-H226 (PD-L1-положительная контрольная клеточная линия): • Окрашивание клеточной мембраны $\geq 70\%$ клеток • Неспецифическое окрашивание с интенсивностью 0 Критерии приемлемости MCF-7 (PD-L1-отрицательная контрольная клеточная линия): • Нет специфического окрашивания. • Следует отметить, что иногда может наблюдаться окрашивание нескольких клеток в клеточном осадке MCF-7. Применимы следующие критерии приемлемости: приемлемым является наличие ≤ 10 от общего числа клеток с отчетливым окрашиванием плазматической мембраны. Если какая-либо из контрольных клеточных линий не отвечает этим критериям, то все результаты с образцами пациентов следует считать недействительными.

Внимание! Недопустимо применять решения медицинского характера без предварительной консультации с врачом (медицинским работником).

13. Неклинические характеристики. Аналитическая специфичность. Аналитическая чувствительность.

13.1 Аналитическая специфичность

Специфичность антитела моноклонального мышиноного PD-L1 человека, клон 22C3, определяли с использованием клеток с повышенным уровнем экспрессии PD-L1 и PD-L2. Клетки с повышенным уровнем экспрессии PD-L2 не окрашивались антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3. Эти результаты доказывают, что клон 22C3 антител против PD-L1 является специфичным в отношении белка PD-L1 человека.

13.1.1 Интерferирующие вещества

не применимо.

Ткани людей, инфицированных вирусом гепатита В и содержащие поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), могут проявлять неспецифическое окрашивание пероксидазой хрена (6).

Ложноположительные результаты могут быть получены из-за неиммунологического связывания белков или продуктов реакции субстрата. Они также могут быть вызваны

псевдопероксидазной активностью (эритроциты) и эндогенной пероксидазной активностью (цитохром С) (6).

13.2 Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность определена методом Вестерн блоттинга. Показано, что аналитическая чувствительность составляет 0,5 нг/мл белка PD-L1.

14. Диагностическая чувствительность и специфичность

Было проведено многоцентровое клиническое исследование и сравнительное контрольное испытание в трех клинических центрах Китая, с целью продемонстрировать соответствие антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3 предполагаемому использованию по сравнению с реагентом Ventana PD-L1 (SP263) Assay для качественного обнаружения лиганда-1 белка программируемой смерти Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) иммуногистохимическим анализом в *in vitro* диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark (далее - реагент VENTANA PD-L1 (SP263)), производства Roche Diagnostics GmbH (Рош Диагностикс ГмбХ, Германия); РЗН 2018/7620. У пациентов медицинских учреждений, участвующих в исследовании, были отобраны образцы тканей с четко диагностированным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), подтвержденным гистологически или цитологически, тканей паракарциномы и других доброкачественных и злокачественных опухолей. Всего в трех клинических центрах было отобрано 1094 образца (из них далее отобрано 1058 образцов; в итоге использовалось 1036 образцов). Ткани подвергали окрашиванию антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3 и реагентом VENTANA PD-L1 (SP263). Для определения согласованности результатов проводился статистический анализ положительной, отрицательной и общей согласованности с 95 % доверительным интервалом и исследованием значения каппа с целью оценки согласованности двух реагентов. При статистическом анализе образцов НМРЛ использовались показатели в 1 %, 20 % и 50 % бальной доли опухоли (TPS).

Результаты анализа согласованности исследований тестируемого изделия и референтного Реагента VENTANA PD-L1 (SP263) продемонстрировали положительную согласованность в 99,70 %, отрицательную в 70,00 %, общую в 98,84 %. Значение согласованности каппа составило 0,7719, 95 % доверительный интервал (0,6468, 0,8971).

14.1 Диагностическая чувствительность и специфичность по данным испытаний в РФ

Было проведено валидационное/инструментальное исследование с целью продемонстрировать соответствие Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3 предполагаемому использованию в лабораторных условиях потребителя и продемонстрировать соответствие эксплуатационных качеств изделия запросам потребителя.

При помощи Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3 было выполнено окрашивание каждой тканевой матрицы с образцами ткани НМРЛ, рака желудка, ТНРМЖ, рака шейки матки и уротелиальной карциномы, заданный объем выборки в совокупности составлял более 500 уникальных случаев. Ткани окрашивали антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3, реагентом VENTANA PD-L1 (SP263), производства Roche Diagnostics GmbH (Рош Диагностикс ГмбХ, Германия); РЗН 2018/7620 и набором реагентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа, производства Agilent Technologies, Inc. (Аджилент Текнолоджис, Инк., США); РЗН 2018/7117.

При статистическом анализе образцов НМРЛ, рака желудка, ТНРМЖ, рака шейки матки и уротелиальной карциномы использовали критерии порогов отсечки, указанные в Таблице 3. Для определения согласованности результатов исследовали значения каппа согласованности результатов ИГХ окрашивания эпителиальных опухолевых тканей, используя пороги отсечки из Таблицы 3, при помощи двух референтных изделий: антитело моноклональное мышинное к PD-L1

человека, клон 22C3 и реагент VENTANA PD-L1 (SP263); антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3 и набор реагентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа.

Результаты анализа согласованности исследований тестируемого изделия и референтного изделия- реагента VENTANA PD-L1 (SP263), производства Roche Diagnostics GmbH (Рош Диагностика ГмбХ, Германия); РЗН 2018/7620 продемонстрировали следующие результаты:

НМРЛ TPS<1% коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

НМРЛ TPS≥1% коэффициент каппа - 0,97 с доверительным интервалом (0,912 до 1,0) – практически идеальное согласие;

ТНРМЖ CPS<10 коэффициент каппа - 0,936 с доверительным интервалом (0,849 до 1,0) – практически идеальное согласие;

ТНРМЖ CPS≥10 коэффициент каппа - 0,972 с доверительным интервалом (0,917 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак желудка CPS<1 коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак желудка CPS≥1 коэффициент каппа - 0,945 с доверительным интервалом (0,869 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак шейки матки CPS<1 коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак шейки матки CPS≥1 коэффициент каппа - 0,945 с доверительным интервалом (0,869 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Уротелиальная карцинома CPS<10 коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Уротелиальная карцинома матки CPS≥10 коэффициент каппа – 1,0 с доверительным интервалом (1,0 до 1,0) – идеальное согласие;

Результаты анализа согласованности исследований тестируемого изделия и референтного набора реагентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа, производства Agilent Technologies, Inc. (Аджилент Текнолоджис, Инк., США); РЗН 2018/7117 продемонстрировали следующие результаты:

НМРЛ TPS<1% коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

НМРЛ TPS≥1% коэффициент каппа - 0,970 с доверительным интервалом (0,912 до 1,0);

ТНРМЖ CPS<10 коэффициент каппа - 0,936 с доверительным интервалом (0,849 до 1,0) – практически идеальное согласие;

ТНРМЖ CPS≥10 коэффициент каппа - 0,972 с доверительным интервалом (0,917 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак желудка CPS<1 коэффициент каппа - 0,936 с доверительным интервалом (0,849 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак желудка CPS≥1 коэффициент каппа - 0,945 с доверительным интервалом (0,869 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак шейки матки CPS<1 коэффициент каппа - 0,936 с доверительным интервалом (0,849 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Рак шейки матки CPS≥1 коэффициент каппа - 0,945 с доверительным интервалом (0,869 до 1,0) – практически идеальное согласие

Уротелиальная карцинома CPS<10 коэффициент каппа - 0,968 с доверительным интервалом (0,905 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Уротелиальная карцинома матки CPS≥10 коэффициент каппа - 0,972 с доверительным

интервалом (0,917 до 1,0) – практически идеальное согласие;

Диагностическая чувствительность и специфичность для тканей НМРЛ была оценена методом ROC-анализа:

Результаты ROC-анализа тестируемого изделия и референтного реагента VENTANA PD-L1 (SP263), производства Roche Diagnostics GmbH (Рош Диагностикс ГмбХ, Германия); РЗН 2018/7620 продемонстрировали диагностическую чувствительность в 100 %, доверительный интервал (92,7 % до 100,0%); диагностическую специфичность в 100 %, доверительный интервал (86,8 % до 100,0%); площадь под ROC кривой – 1,0 доверительный интервал (0,952 до 1,0)

Результаты ROC-анализа тестируемого изделия и референтного набора реагентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx для определения белка PD-L1 методом иммуногистохимического анализа, производства Agilent Technologies, Inc. (Аджилент Текнолоджис, Инк., США); РЗН 2018/7117 продемонстрировали диагностическую чувствительность в 98 %, доверительный интервал (89,4% до 99,9%); диагностическую специфичность в 100%, доверительный интервал (86,3% до 100,0%); площадь под ROC кривой – 0,99 доверительный интервал (0,934 до 1,0).

15. Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность

15.1 Критерии приемлемости

Воспроизводимость результатов между лотами (кодами партии) Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3 (intra-run).

ИГХ окрашивание с использованием Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3, должно приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем у 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным в рамках одного цикла окрашивания на одном аппарате для иммуногистохимического окрашивания.

Воспроизводимости результатов в пределах одного цикла и между циклами на аппарате для иммуногистохимического окрашивания (характеристики указаны в Таблице 2) (inter-run):

ИГХ окрашивание с использованием Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3, должно приводить к такому воспроизводимому окрашиванию, при котором одинаковый отрицательный или положительный клинический показатель экспрессии PD-L1 будет выявляться не менее чем на 90% стекол с одним образцом ткани, испытанным в рамках одного цикла на одном аппарате в течение пяти непоследовательных дней по одному протоколу окрашивания.

Критерий приемлемости для фона:

Антитело моноклональное мышиноое к PD-L1 человека, клон 22C3, должно обеспечивать такое неспецифическое окрашивание фона, при котором интенсивность фоновое окрашивания не меньше, чем у 90% всех образцов тканей должна составлять менее или быть равным фоновому окрашиванию.

15.2 Результаты испытания прецизионности в условиях повторяемости и прецизионности в условиях воспроизводимости в РФ

Прецизионность в условиях повторяемости

Прецизионность в условиях повторяемости была изучена на 10 образцах для каждого типа эпителиальной опухоли: НМРЛ, рак желудка, ТНРМЖ, рака шейки матки и уротелиальная карцинома. Для оценки прецизионности использовали критерии порогов отсечки из Таблицы 3. Результаты показали, что значения TPS и CPS для каждого типа эпителиальной опухоли совпадают в 100% случаев.

Прецизионность в условиях воспроизводимости

Воспроизводимость результатов между лотами (кодами партии) Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3

Ткани миндалин в качестве положительного контроля.

Оценка воспроизводимости ИГХ окрашивания изделием для эпителиальных опухолевых тканей, с использованием критериев порога отсечки из Таблицы 3, была проведена на 10 срезах для каждой ткани с использованием двух лотов (кодов партии) Антитела моноклонального мышинового к PD-L1 человека, клон 22C3 и одной Станции иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48" (Autostainer Link 48), производства Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.»). Окрашивание выполнялось двумя операторами, интерпретация результатов иммуногистохимического окрашивания была проведена двумя квалифицированными специалистами. Общий процент совпадения для воспроизводимости между лотами (кодами партии) изделия составил 100 %.

Межплатформенная воспроизводимость

Оценка межплатформенной воспроизводимости ИГХ окрашивания Антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3 с использованием двух Станций иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48" (Autostainer Link 48), производства Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.») с использованием одного лота (кода партии) Антитела моноклонального мышинового к PD-L1, клон 22C3 была проведена на 10 уникальных образцах для каждой эпителиальной опухолевой ткани, с учетом критериев порогов отсечки из Таблицы 3, по одному протоколу одним оператором. Интерпретация результатов иммуногистохимического окрашивания была проведена двумя квалифицированными специалистами. Общий процент межплатформенной воспроизводимости составил 100 %.

16. Контроль окрашивания

Реагент отрицательного контроля

Для облегчения интерпретации результатов необходимо использовать ПОК при окрашивании каждого образца ткани. ПОК- Контроль отрицательный, мышинные IgG1 (Negative control, Mouse IgG1, IgG1); производства Agilent Technologies Singapore (International) Pte. Ltd. («Аджилент Текнолоджис Сингапур (Интернэшнл) Пте. Лтд.») используется вместо первичного антитела для оценки неспецифического окрашивания. Процедура окрашивания ткани ПОК должна быть идентична окрашиванию с первичным антителом. Использование другого реагента для отрицательного контроля или несоблюдение использования рекомендованного реагента отрицательного контроля может привести к неверной интерпретации окрашенного для анализа препарата.

Тканевый контроль

Препараты контрольных тканей должны включаться в каждый цикл окрашивания. Оптимальная лабораторная практика — помещение срезов для положительного и отрицательного контроля на одно стекло с образцом исследуемой ткани. Это позволяет распознать случаи, когда реагенты нанесены на предметное стекло неправильно. Контрольные образцы ткани следует зафиксировать как можно скорее и обработать способом, идентичным способу обработки ткани пациента. С помощью таких тканей можно контролировать все этапы анализа, начиная от подготовки ткани и заканчивая окрашиванием. Тканевые срезы, зафиксированные или обработанные отличным от тканей пациента образом, можно использовать в качестве контроля для реагентов и окрашивания, но не для фиксации или подготовки ткани.

Ткань небной миндалин человека может быть использована в качестве положительного тканевого контроля, а ткань мышцы может быть использована в качестве отрицательного тканевого контроля.

Если в ходе изучения контрольных микропрепаратов мышцы и миндалин не выявлены признаки надлежащего окрашивания или наблюдается изменение интерпретации, все результаты анализа исследуемых образцов следует считать недействительными. В этом случае требуется

выполнить повторное окрашивание

17. Общие меры предосторожности:

- Только для профессионального применения.
- Используйте только реагенты и расходные материалы, рекомендованные компанией Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»).
- Строго соблюдайте требования настоящей Инструкции.
- Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3, используют только для применения *in vitro* и по прямому назначению.
- Не используйте изделие с истёкшим сроком годности, с поврежденной упаковкой.
- Диагноз на основании результатов анализа может ставиться только врачом и только с учётом полной информации, включая результаты других анализов и клиническое состояние пациента.
- Анализ клинических образцов с использованием Антитела моноклонального мышинного к PD-L1 человека, клон 22C3 может проводить квалифицированный специалист, специально обученный иммуногистохимическим методам; квалифицированный специалист должен быть специально обучен интерпретировать алгоритмы окрашивания и оценки для Антитела моноклонального мышинного к PD-L1 человека, клон 22C3.
- Как правило, лица, не достигшие 18-летнего возраста, не допускаются к работе с этим изделием. Пользователи должны получить подробные инструкции по поводу надлежащих рабочих процедур, опасных свойств продукта, а также необходимые инструкции по технике безопасности. Дополнительную информацию см. в паспорте безопасности продукта (SDS) (предоставляется по запросу уполномоченным представителем).
- Избегайте контакта реагента с глазами или слизистыми оболочками. При попадании на чувствительные участки, промойте их достаточным количеством воды. Обратитесь к врачу.
- С образцами тканей (до и после фиксации) и всеми материалами, контактировавшими с ними, следует обращаться как с инфекционным материалом, пользоваться средствами индивидуальной защиты (халат, перчатки, очки).
- Утилизировать изделие и отходы (после проведения ИГХ реакции) необходимо в соответствии с национальными правилами утилизации биологических отходов (СанПиН 2.1.3684-21) как отходы класса Б. Соблюдать общие меры предосторожности и обращаться со всеми компонентами как с потенциально инфекционными агентами. Изделие с истекшим сроком годности, с нарушением упаковки следует утилизировать как отходы класса А. См. п. Утилизация.

18. Ограничения

- Иммуногистохимический анализ является многостадийным диагностическим процессом, который требует специальной подготовки при выборе соответствующих реагентов; выборе, фиксации и обработке ткани; подготовке предметных стекол для иммуногистохимического анализа; и интерпретации результатов окрашивания.
- Нарушение протокола пробоподготовки: неправильная фиксация, замораживание, размораживание, мойка, сушка, нагрев, изготовление срезов или контаминация другими тканями или жидкостями могут приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам.
- Чрезмерное или неполное докрасивание (не соблюдение инструкции по использованию энхансера) может негативно повлиять на правильную интерпретацию результатов.
- Клиническая интерпретация любого положительного окрашивания или его отсутствия должна выполняться в контексте клинической картины, морфологии и других гистопатологических критериев. Клиническая интерпретация любого окрашивания или его отсутствия должна быть дополнена морфологическими исследованиями и надлежащим контролем, а также другими диагностическими тестами. Обязанность по интерпретации окрашенного препарата лежит на квалифицированном специалисте (например, патоморфологом, цитологом и т.д.), который осведомлен об антителах, реагентах и используемых методах. Окрашивание должно выполняться в сертифицированной лицензированной лаборатории под руководством квалифицированного

специалиста (например, патоморфологом, цитологом и тд.), который несет ответственность за рассмотрение окрашенных предметных стекол и обеспечение пригодности положительного и отрицательного контроля.

- Возможность непредвиденных реакций не может быть полностью исключена даже в протестированных типах тканей из-за биологической изменчивости экспрессии антигена в новообразованиях или других патологических тканях. При регистрации непредвиденных реакций обратитесь в службу технической поддержки компании Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.») или к авторизованному представителю.

- Реагенты и указания, описанные в инструкции по применению изделия, были разработаны для обеспечения оптимальной производительности. Дополнительное разбавление реагентов или изменение времени либо температуры инкубации может давать ошибочные или противоречивые результаты.

19. Специфические для продукта ограничения

- Ложноотрицательные результаты могут быть вызваны разрушением антигена в тканях с течением времени. Образцы должны быть окрашены в соответствии с рекомендациями по хранению срезов.

- Для получения оптимальных и воспроизводимых результатов при стандартной фиксации (нейтральным забуференным формалином) и заливке ткани парафином, белок PD-L1 требует предварительной обработки для демаскировки антигена.

- Использование Антитела моноклонального мышиногo к PD-L1 человека, клон 22C3 на тканях с фиксатором, отличным от нейтрального забуференного формалина, не было валидировано.

- Использование Антитела моноклонального мышиногo к PD-L1 человека, клон 22C3 на препаратах тонкоигольной аспирационной биопсии не было валидировано.

- Использование Антитела моноклонального мышиногo к PD-L1 человека, клон 22C3 на декальцифицированных тканях не валидировали.

20. Утилизация

- Неиспользованные изделия, изделия с истекшим сроком годности, использованные реагенты, в т.ч. стекла, пробирки, содержащие образцы тканей, реакционные смеси, после проведения анализа, следует уничтожать (хранить и транспортировать) в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Неиспользованные изделия, изделия с истекшим сроком годности, отходы упаковки относятся к классу А. Использованные изделия, реагенты, биологический материал, включая инструменты и предметы, загрязненные материалом, относятся к классу опасности медицинских отходов Б.

- Утилизация проводится специализированными организациями, которые имеют лицензию на право утилизации медицинских отходов.

- Изделие содержит азид натрия, который может вступать в реакцию со свинцом и медью в канализационной системе и формировать взрывоопасные скопления азидов металлов. После утилизации смыть большим количеством воды, чтобы предотвратить накопление азидов металла в канализационной системе.

По вопросам, касающимся утилизации изделия, следует обращаться к авторизованному представителю в РФ: АО «Эрба Рус»: РФ, 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, дом 32 строение 15, эт.5 пом I ком 35А, 37, 38, 39. Тел.: +7 (495) 755-78-81, +7 (495) 755-78-92.

	
H317	Может вызывать аллергические реакции при попадании на кожу и глаза
EUN302	При контакте с кислотой выделяется очень токсичный газ

P261	Избегайте вдыхания паров
P2S0	Надевайте защитные перчатки и очки
P272	Загрязненная одежда не может храниться на рабочем месте
P302+P352	При попадании на кожу промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении или порезе кожи обратитесь к врачу
P501	Утилизируйте согласно национальным правилам

21. Условия транспортировки, хранения и эксплуатации изделия

Информация, об особенностях транспортирования должна учитываться всеми лицами, участвующими в хранении, перевозке и утилизации (уничтожении) этого изделия.

21.1 Транспортирование

Транспортирование Антитела моноклонального мышиноного к PD-L1 человека, клон 22C3 должно производиться всеми видами крытого транспорта в соответствии с требованиями и правилами, установленными на данном виде транспорта, при температуре от плюс 2÷8 °С.

Изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

21.2 Хранение

Хранить при 2-8°С. Условия хранения описаны в основной части Инструкции на стр. 27.

21.3 Эксплуатация

Изделие в представленной комплектации предназначено для постановки на аппарате иммуногистохимического окрашивания (см. раздел «Необходимые, но не поставляемые материалы и оборудование»).

Общее количество повторов определяется квалификацией персонала и рекомендациями GLP.

Рекомендуется постановка исследуемых образцов в дубликатах. Производитель гарантирует сохранение всех технических характеристик изделия и достоверность результатов.

При использовании Антитела моноклонального мышиноного к PD-L1 человека, клон 22C3 необходимо придерживаться следующих правил:

- не использовать изделие после окончания срока годности;
- не использовать изделие, если упаковка повреждена;
- использовать реагенты и расходные материалы, рекомендованные компанией Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»);
- при работе с флаконом, держите флакон с антителом только за края;
- не допускайте попадания в открытый флакон с антителом посторонних веществ; После забора необходимого объема антитела для анализа, закройте флакон, не оставляйте открытым, верните в холодильник.

Антитело моноклональное мышиноное к PD-L1 человека, клон 22C3 при соблюдении требований данной Инструкции стабильно в течение всего срока годности. Срок годности изделия указан на внешней стороне упаковки.

Неправильное обращение с образцами и изменение процедуры проведения анализа могут повлиять на результаты. Для получения надежных результатов необходимо строгое соблюдение Инструкции по применению.

Изделие не подлежит ремонту и техническому обслуживанию.

22. Сведения об охране окружающей среды

Изделие содержит азид натрия в неопасной для окружающей среды концентрации. 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.

23. Сведения о стерильности

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

24. Информация о порядке обработки медицинского изделия для его повторного использования

Изделие не подлежит повторному использованию. Изделие предназначено для однократного применения по назначению.

25. Гарантии изготовителя

Изделие не подлежит гарантийному обслуживанию.

Производитель Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.») гарантирует, что ее продукция будет иметь качество, пригодное для продажи, и будет соответствовать информации, содержащейся в данной инструкции, а также в соответствующих спецификациях Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.») и брошюрах по продуктам. Производитель не дает никаких гарантий относительно пригодности продукции для конкретного применения покупателем продукции.

Пригодность для применения должна определяться покупателем или пользователем продукции. Ответственность за качество продукции ограничивается возмещением стоимости или заменой.

Клиенты должны уведомить компанию Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.») и уполномоченного представителя в течение 30 рабочих дней с момента получения информации о каких-либо дефектах изделия (за исключением повреждений при транспортировке), чтобы запросить возврат средств или замену изделия.

Эксплуатационные характеристики изделия гарантируются до истечения срока годности продукта. Производитель гарантирует срок годности Антитела моноклонального мышиного к PD-L1 человека, клон 22C3 – 24 мес. с даты изготовления, при условии соблюдения условий хранения и транспортировки (2-8 °C). Дата окончания срока годности отпечатана на флаконе изделия.

25.1 Отдел рекламаций

В соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации, регулирующего вопросы по защите прав потребителей, при выявлении брака и возникновении спорных вопросов обращайтесь в Отдел рекламаций уполномоченного представителя.

Уполномоченный представитель в РФ:

Акционерное общество «Эрба Рус» (АО «Эрба Рус»)

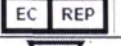
РФ, 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д.32 стр. 15, эт.5 пом. I ком. 35А, 37, 38, 39

Тел.: +7 (495) 755-78-81, +7 (495) 755-78-92

e-mail: sale@erbamannheim.com

26. Маркировка

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

	Соответствует требованиям ЕС
	Изделие медицинское для диагностики in vitro
	Номер лота (код партии)
	Номер по каталогу
	Производитель
	Уполномоченный представитель
	Содержимого достаточно для n- тестов
	Температурный диапазон
	Использовать до ...
	Обратитесь к сопроводительной документации
	Осторожно! Обратитесь к сопроводительной документации



Биологический риск

Продукт имеет Европейский сертификат **CE**

26.1 Макет маркировки на русском языке

Антитело моноклональное мышиное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3).

Состав:

1. Раствор мышиного моноклонального антитела к PD-L1 человека, клон 22C3 (0,2 мл) -1 флакон;
2. Инструкция по применению.



50 «только для профессионального применения»

Регистрационное удостоверение № _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно 24

мес. с момента производства. После первого вскрытия флакона с изделием, сохраняет свои свойства до окончания срока годности (указано на этикетке) при соблюдении условий хранения. Срок годности предварительно разведенного антитела моноклонального мышиного к PD-L1 человека, клон 22C3, готового к использованию (1X), составляет 30 дней при хранении при 2-8°C). Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Концентрация белка см. на упаковке.

Производитель: Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)

5301 Stevens Creek Blvd. Santa Clara, CA 95051 United States (США)

Место производства:

1. Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)

6392 Via Real Carpinteria, CA 93013 United States

(6392 Виа Риал Карпинтерия, Калифорния 93013 США)

2. Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)

1170 Mark Ave., Carpinteria, CA 93013 United States

(1170 Марк Авеню Карпинтерия, Калифорния 93013, США)

3. Agilent Technologies Denmark ApS (Аджилент Текнолоджис Денмарк АпС)

Produktionsvej 42 2600 Glostrup Denmark

(Продуктионсвей 42 ДК-2600 Глоструп, Дания)

Осторожно, содержит азид натрия.

Содержит вещества животного происхождения.

Изделие предназначено для диагностики in-vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории

РФ: Акционерное общество «Эрба Рус» (АО «Эрба Рус»)

РФ, 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, дом 32 строение 15, эт.5 пом I ком 35А, 37, 38, 39

Тел.: +7 (495) 755-78-81, +7 (495) 755-78-92. E-mail: sale@erbamannheim.com



26.2 Маркировка картонной упаковки

Маркировка картонной упаковки содержит следующую информацию:

- знак маркировка CE;
- наименование изделия «Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3»;
- название и адрес Производителя;
- срок годности в формате год-месяц-дата xxxx-xx-xx;
- номер по каталогу;
- номер лота (код партии);
- объем реагента во флаконе (0,2 мл);
- температурный диапазон хранения (2-8°C);
- знак «обратитесь к инструкции по применению»
- знак о том, что изделие предназначено для in-vitro диагностики;
- штрих-код.

27. Контактная информация. Авторизованный представитель в РФ.

Акционерное общество «Эрба Рус» (АО «Эрба Рус»)

РФ, 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, дом 32 строение 15, эт.5 пом I ком 35А, 37, 38, 39
Тел.: +7 (495) 755-78-81, +7 (495) 755-78-92
e-mail: sale@erbamannheim.com

28. Производитель

Разработчик:

Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)
5301 Stevens Creek Blvd. Santa Clara, CA 95051 United States
(5301 Стивенс Крик Бульвар
Санта Клара, Калифорния 95051, США)
Тел. 805 566 6655 Факс: 805 566 6688
e-mail: customercare_russia@agilent.com



Производитель:

Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)
5301 Stevens Creek Blvd. Santa Clara, CA 95051 United States
(5301 Стивенс Крик Бульвар
Санта Клара, Калифорния 95051, США)
Тел. 805 566 6655 Факс: 805 566 6688
e-mail: customercare_russia@agilent.com

29. Место производства

1. Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)
6392 Via Real Carpinteria, CA 93013 United States
(6392 Виа Риал Карпинтерия, Калифорния 93013 США)
2. Agilent Technologies, Inc. («Аджилент Текнолоджис, Инк.»)
1170 Mark Ave., Carpinteria, CA 93013 United States
(1170 Марк Авеню Карпинтерия, Калифорния 93013, США)
3. Agilent Technologies Denmark ApS (Аджилент Текнолоджис Денмарк АпС)
Produktionsvej 42 2600 Glostrup Denmark
(Продуктионсвей 42 ДК-2600 Глоструп, Дания)

	Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3) Номер по каталогу M3653
Предусмотренное применение	Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3, предназначено для применения в иммуногистохимии, используется как вспомогательное средство при диагностике in vitro. Это антитело маркирует PD-L1 в мембранах нормальных и опухолевых эпителиальных тканей. Клиническая интерпретация любого окрашивания или его отсутствия должна быть дополнена морфологическими исследованиями и надлежащими контролями, а также другими оценками в контексте клинического анамнеза пациента и других диагностических тестов, проведенных квалифицированным специалистом (например, врачом патморфологом, цитологом, медицинским технологом), прошедшим обучение. Данное антитело предназначено для применения после первичной диагностики опухоли традиционными гистопатологическими методами с использованием неиммунологического гистохимического окрашивания.
Синонимы для антигена	Лиганд 1 белка программируемой гибели клетки (1).
Резюме и пояснения	Связывание лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1, находящимся на Т-клетках, ингибирует пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов (2). В некоторых опухолях имеет место стимулирующая регуляция лигандов PD-1, и передача сигналов через этот путь может способствовать ингибированию активного Т-клеточного иммунного надзора за опухолями (3). Блокирование взаимодействия PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 высвобождает опосредованное путем PD-1 ингибирование иммунного ответа, в том числе противоопухолевого иммунного ответа (4). См. Общие инструкции по иммуногистохимическому окрашиванию (<i>General Instructions for Immunohistochemical Staining</i>) компании «Дако» или инструкции по системе детектирования иммуногистохимических методик (ИГХ).
Предоставляемые реагенты	Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3 поставляется в жидкой форме в растворе 0,05 моль/л Трис-HCl, 0,015 моль/л азида натрия, 1 % бычьего сывороточного альбумина, pH 7,2. Клон: 22C3 (5). Изотип: IgG1. Концентрация мышинного IgG мг/л: 150 mg/L. См. этикетку на флаконе. Концентрация белка может изменяться от одного изделия к другому, но это не влияет на оптимальное разведение. Титр каждого отдельного изделия сравнивают и приводят в соответствие с референсной серией (лотом) (референсной серией (лотом)), чтобы обеспечивать единообразные показатели иммуногистохимического окрашивания от одного лота изделия к другому.
Иммуноген	Внеклеточный домен PD-L1 человека (Phe19-Thr239), слитый с фрагментом IgG1 человека («Рид Системз», США (R&D Systems, USA), № по каталогу 156-B7-100)
Специфичность	При исследовании рекомбинантного белка PD-L1 человека методом Вестерн-блоттинга, антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека клон 22C3 маркирует полосу, соответствующую молекулярной массе около 40 кДа.
Меры предосторожности	1. Для профессионального применения. 2. Этот продукт содержит азид натрия (NaN_3) — химическое вещество, характеризующееся высокой токсичностью в чистом виде. При концентрациях продукта, которые не классифицируются как опасные, азид натрия может вступать в реакцию со свинцом и медью в канализационной системе и формировать взрывоопасные скопления азидов металлов. После утилизации смыть большим количеством воды, чтобы предотвратить накопление оксида металла в канализационной системе. 3. Как и для любого продукта, полученного из биологических источников, следует использовать надлежащие методики обращения с ним. 4. Использовать соответствующие средства индивидуальной защиты, чтобы

	избежать контакта с кожей и попадания в глаза. 5. Неиспользованный раствор следует утилизировать в соответствии с местными, государственными и федеральными правилами.
Хранение	Хранить при температуре 2–8 °С. Не использовать после даты истечения срока годности, отпечатанной на флаконе. Если изделие хранится при любых условиях, отличных от указанных, пользователю необходимо проверить эти условия. Нет никаких очевидных признаков, указывающих на нестабильность этого изделия. Следовательно, одновременно с анализом образцов пациентов, должен выполняться анализ положительного и отрицательного контроля. В случае наблюдаемого неожиданного окрашивания, которое нельзя объяснить изменениями лабораторных методик, и подозрений на проблемы, связанные с антителом, обратитесь к авторизованному представителю. Хранение изделия при температуре 2-8 °С должно осуществляться в холодильниках, обеспечивающих регулируемый температурный режим с ежедневной регистрацией температуры. Продукты, хранящиеся с нарушением регламентированного режима, не подлежат использованию. Срок годности изделия составляет 24 месяца при температуре 2-8°С. После первого вскрытия флакона с изделием, Антитело моноклональное мышинное к PD-L1, клон 22C3, сохраняет свои свойства до окончания срока годности (указано на этикетке) при соблюдении условий хранения. Срок годности предварительно разведенного антитела моноклонального мышинного к PD-L1 человека, клон 22C3, готового к использованию (1X), составляет 30 дней при хранении при 2-8°С.
Подготовка образцов	<u>Залитые в парафин срезы:</u> изделие можно применять для мечения срезов ткани, фиксированных в формалине и заключенных в парафин. Следует получать срезы образцов ткани толщиной приблизительно 4 мкм.
Методика окрашивания	<u>Подготовка реагентов перед окрашиванием:</u> <u>Антитело моноклональное мышинное к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3):</u> Рекомендовано разведение антитела моноклонального мышинного к PD-L1 человека, клон 22C3 (номер по каталогу M3653), 1:50. Антитело разводят в Разбавителе антител с компонентами снижения фоновой окраски (Antibody Diluent with Background-Reducing Components; номер по каталогу S3022). <u>Контроль отрицательный, мышинные IgG1, 1 мл:</u> (Negative control, Mouse IgG1, IgG1 1.0 mL; номер по каталогу X0931): В качестве реагента отрицательного контроля (ПОК) рекомендовано использование отрицательного контроля, представляющего собой мышинный IgG1, разведенный до такой же концентрации IgG1, что и первичное антитело. Если стабильность разведенного реагента отрицательного контроля не установлена при фактическом выполнении методики окрашивания, этот реагент разводят непосредственно перед использованием. Следовательно, одновременно с анализом образцов пациентов должен выполняться анализ положительного и отрицательного контроля. <u>Раствор для восстановления антигена ЭнВижн ФЛЕКС, низкий pH, Концентрированный x 50, для использования в Автоматической Платформе Линк, 3x30 мл (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, low pH, Concentrated (50x), to be used in the Automatic Link Instrument, 3 x 30 mL; номер по каталогу K8005):</u> Готовят достаточное количество 1x раствора для восстановления с низким pH путем разбавления раствора для восстановления антигена с низким pH (50x) в соотношении 1:50 дистиллированной или деионизированной водой (химически чистой); pH 1x раствора для демаскировки должен составлять pH 6,1± 0,2. pH 1x раствора для восстановления ниже 5,9 может приводить к ошибочным результатам. Один флакон объемом 30 мл раствора для восстановления с низким pH (50x), разбавленный в соотношении 1:50, позволит получить 1,5 л 1x реагента, достаточного для заполнения одного резервуара PT Link, в котором будет обрабатываться до 24 предметных стекол на одно использование. После трех использований 1x раствор для восстановления антигена выбрасывают и не используют его по прошествии 5 дней после разбавления. <u>Буфер промывной ЭнВижн ФЛЕКС, концентрированный x20, для использования в использовании в Автоматической Платформе Линк, 1л (EnVision FLEX Wash Buffer (20x), 1 L; номер по каталогу K8007):</u>

Готовят достаточное количество промывного буфера путем разбавления промывного буфера (20х) в соотношении 1:20 дистиллированной или деионизированной водой (химически чистой) для этапов промывания. Неиспользованный 1х раствор хранят при температуре 2–8 °С в течение не более одного месяца. Если буфер мутный, его выбрасывают. Дополнительную информацию см. в Руководствах пользователя к Станции иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48"

(Autostainer Link 48) (или к станции, с характеристиками см. Таблица 2).

Раствор ДАБ+ субстрат-хромоген (DAB+ Substrate-Chromogen Solution; номер по каталогу K3468):

Этот раствор тщательно перемешивают перед использованием. Осадок, образовавшийся в растворе, не влияет на качество окрашивания.

Для подготовки раствора ДАБ+ субстрат-хромоген добавляют 1 каплю жидкого ДАБ+ хромогена на 1 мл ДАБ+ забуференного субстрата и перемешивают. Подготовленный раствор субстрата-хромогена стабилен в течение 5 дней при хранении в темном месте при температуре 2–8 °С.

Протокол окрашивания

Этап 1. Процедура депарафинизации, регидратации и демаскировки (3 в 1)

Подробная информация приведена в руководстве пользователя PT Link.

На PT Link (номер по каталогу PT100/PT101/PT200) устанавливают «Предварительный нагрев и охлаждение до 65 °С». Устанавливают «Нагрев до 97 °С в течение 20 минут».

► В емкости PT Link заливают по 1,5 л/емкость раствора для восстановления антигена с низким pH (1х рабочего раствора) для покрытия срезов ткани.

► Предварительно нагревают раствор для восстановления до 65 °С.

► Погружают стойки станции иммуногистохимического окрашивания «Автостейнер», содержащие фиксированные в формалине и залитые парафином срезы тканей, в предварительно нагретый раствор для восстановления антигена с низким pH (1х рабочий раствор) в емкость модулей предварительной обработки PT Link. Инкубируют в течение 20 минут при температуре 97 °С.

► После завершения инкубации в растворе для восстановления и снижения температуры до 65 °С, вынимают каждую стойку станции иммуногистохимического окрашивания «Автостейнер» с предметными стеклами из резервуара модуля предварительной обработки PT Link и сразу же помещают их в емкость (например, станции для промывания PT Link, номер по каталогу PT109), содержащую разведенный промывной буфер комнатной температуры (K8007).

► Предметные стекла инкубируют в разведенном промывном буфере комнатной температуры в течение 5 минут.

Этап 2. Процедура окрашивания

После процедуры депарафинизации, регидратации и восстановления (3 в 1) стойки платформы «Автостейнер» с предметными стеклами помещают в станцию иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48" (Autostainer Link 48) (или используют аппарат для иммуногистохимического окрашивания, с характеристиками см. Таблица 2*). Станция иммуногистохимического окрашивания "Автостейнер Линк 48" будет автоматически выполнять процесс окрашивания, применяя соответствующий реагент, контролируя время инкубации и промывая предметные стекла между реагентами.

* Если медицинская организация использует альтернативные платформы для окрашивания, то они должны быть валидированы конечным пользователем перед применением.

► Инкубируйте предметные стекла с реагентом, блокирующим пероксидазу (EnVision FLEX Peroxidase-Blocking Reagent; номер по каталогу SM801), в течение 5 минут.

► Промойте предметные стекла разбавленным промывочным буфером комнатной температуры.

► Инкубируйте предметные стекла с подготовленным первичным антителом 22C3 или подготовленным ПОК в течение 30 минут.

► Промойте предметные стекла разбавленным промывочным буфером комнатной температуры.

► Инкубируйте слайды с линкером анти-мышинным (EnVision FLEX+, Mouse (LINKER); номер по каталогу K8021 / K8022) в течение 30 минут.

► Промойте предметные стекла разбавленным промывочным буфером комнатной

	температуры. ▶ Инкубируйте предметные стекла с реагентом для визуализации HRP (EnVision FLEX/HRP; номер по каталогу K8002 / SM802) в течение 30 минут. ▶ Промойте и инкубируйте предметные стекла в разбавленном промывочном буфере комнатной температуры в течение 5 минут. ▶ Инкубируйте предметные стекла с подготовленным раствором хромогена DAB+ (EnVision FLEX Substrate Buffer; номер по каталогу SM803) в течение 5 минут. ▶ Промойте предметные стекла разбавленным промывочным буфером комнатной температуры. ▶ Инкубируйте слайды с Усилителем Dako ДАБ (Dako DAB Enhancer) (номер по каталогу S1961) в течение 5 минут ▶ Промойте предметные стекла разбавленным промывочным буфером комнатной температуры.
	Этап 3. Докрашивание Предметные стекла необходимо докрасить гематоксилином (Гематоксилин ЭнВижн ФЛЕКС, Готовый к применению, для использования в Автоматической Платформе Линк, 3 x 45 мл, 400-600 тестов;) (EnVision FLEX Hematoxylin, ready-to-use, to be used in the Automatic Link Bench, 3 x 45 ml, 400–600 tests; номер по каталогу K8008) в течение 5 минут. Время инкубации с гематоксилином предварительно запрограммировано в протоколе.
	Этап 4. Заливка в среду. Используйте безводную среду для заключения (Дако Среда для заключения без толуола, 500 мл; Dako Toluene-Free Mounting Medium, 500 mL). Необходимо использовать неводные среды для постоянной заливки. Примечание: может происходить некоторое выцветание окрашенных предметных стекол, зависящее от нескольких факторов, включая, помимо прочего, материалы и методы докрашивания и заливки, а также условия хранения предметных стекол. Для сведения выцветания к минимуму предметные стекла следует хранить в темном месте при комнатной температуре (20-25 °C).
	Примечания к процедуре окрашивания: • Пользователь должен внимательно прочесть «Информацию для оператора» и ознакомиться со всеми компонентами и оборудованием перед использованием (см. «Меры предосторожности»). • Перед иммунным окрашиванием температура всех реагентов должна быть доведена до комнатной температуры (20-25 ° C). Точно также все процедуры инкубации нужно проводить при комнатной температуре. • Нельзя допускать высыхания срезов ткани во время процедуры окрашивания. Высохшие срезы ткани могут демонстрировать повышенное неспецифическое окрашивание. Примечание: Реагенты и инструкции, упоминаемые в этом документе, были разработаны для обеспечения оптимальной производительности при применении с рекомендованными реагентами и материалами. Дополнительное разбавление реагентов или изменение времени или температуры инкубации может давать ошибочные или противоречивые результаты. Контроль: Анализ положительных и отрицательных контрольных тканей следует проводить одновременно с анализом образцов пациентов, следуя тому же протоколу. Положительная контрольная ткань должна включать контрольную ткань доброкачественной миндалины человека, и клетки/структуры должны проявлять характер реакции, описанный для этой ткани в разделе «Эксплуатационные характеристики».
Интерпретация результатов окрашивания	Клеточный характер окрашивания представляет собой окрашивание мембран.
Эксплуатационные характеристики (общие)	Нормальные ткани: Окрашивание плазматической мембраны наблюдалось на иммунных клетках и клетках эпителиального происхождения. В некоторых типах клеток отмечалось окрашивание цитоплазмы, но оно не было зарегистрировано как положительное окрашивание. В таблице 1 приведены сводные данные по иммунореактивности PD-L1 на рекомендованной панели нормальных тканей. Все ткани были зафиксированы в формалине, залиты в парафин и окрашены антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3 в соответствии с инструкциями, приведенными в

данном листке-вкладыше в упаковку. В исследованных типах клеток или типах тканей непредвиденных результатов не отмечалось. Наблюдаемое окрашивание соответствовало данным, опубликованным в литературе для ИГХ экспрессии PD-L1 в нормальных тканях (1, 2).

Таблица 1. Сводные данные по реактивности нормальных тканей на моноклональное мышиноое антитело к PD-L1 человека, клон 22C3

Тип ткани (кол-во исследованных)	Положительные элементы ткани	Тип ткани (кол-во исследованных)	Положительные элементы ткани
Надпочечники (3)	0/3	Паращитовидная железа (3)	1/3 Железистый эпителий
Костный мозг (3)	3/3 Мегакариоциты	Поджелудочная железа (3)	0/3
Молочная железа (3)	0/3	Гипофиз (3)	1/3 Передняя доля гипофиза
Мозжечок (3)	0/3		1/3 Задняя доля гипофиза
Головной мозг (3)	0/3	Простата (2)	2/2 Эпителий
Шейка матки (3)	1/3 Клетки эпителия	Слюнная железа (3)	0/3
Ободочная кишка (3)	1/3 Лимфоциты	Кожа (3)	0/3
	1/3 Макрофаги	Тонкий кишечник (3)	0/3
Пищевод (3)	0/3	Селезенка (3)	2/3 Макрофаги
Почка (3)	1/3 Тубулярный эпителий	Желудок (3)	2/3 Лимфоциты
Печень (3)	1/3 Макрофаги		1/3 Желудочные железы
	1/3 Гепатоциты	Яичко (3)	0/3
Легкое (3)	3/3 Макрофаги	Тимус (3)	3/3 Спинной мозг
Мезотелиальные клетки (2)	0/2	Щитовидная железа (3)	0/3
Мышца, сердечная (3)	0/3	Миндалина (3)	3/3 Эпителий крипт
Мышца, скелетная (3)	0/3		2/3 макрофаги
Нерв, периферический (3)	0/3	Матка (3)	0/3
Яичник (3)	0/3		

Патологически измененные ткани:

Окрашивание плазматической мембраны наблюдалось на иммунных клетках и клетках эпителиального происхождения. В некоторых типах клеток отмечалось окрашивание цитоплазмы, но оно не было зарегистрировано как положительное окрашивание. В таблице 2 приведены сводные данные иммунореактивности PD-L1 на панели опухолевых тканей. Все ткани были зафиксированы в формалине, залиты парафином и окрашены антителом моноклональным мышинным к PD-L1 человека, клон 22C3 в соответствии с инструкциями, приведенными в данном листке-вкладыше в упаковку. В исследованных образцах опухоли непредвиденных результатов не отмечалось. Наблюдаемое окрашивание соответствовало данным, опубликованным в литературе для ИГХ экспрессии PD-L1 в опухолевых тканях (1–4).

Таблица 2. Сводные данные по реактивности опухолевых тканей на моноклональное мышиноое антитело к PD-L1, клон 22C3

Тип опухоли	Локализация	PD-L1-
-------------	-------------	--------

		положительный/всего N=159
Аденокарцинома	Аппендикс	0/1
	Молочная железа, неинвазивный протоковый рак	0/2
	Молочная железа, инвазивный протоковый рак	0/7
	Молочная железа, инвазивный протоковый рак с метастазами в лимфатические узлы	0/1
	Шейка матки, эндоцервикальный тип	0/1
	Толстый кишечник	0/5
	Ободочная кишка, метастазы в печень	0/1
	Ободочная кишка, слизеообразующий	0/1
	Пищевод	0/1
	Желчный пузырь	1/5
	ЖКТ, метастазы в легкие	0/1
	Голова и шея, твердое небо	0/1
	Легкие	1/4
	Яичник	0/1
	Яичник, эндометриоидный	0/1
	Яичник, слизеообразующий	0/1
	Яичник, серозный	0/1
	Поджелудочная железа	0/2
	Поджелудочная железа, протоковый	0/3
	Предстательная железа	0/5
	Прямая кишка	0/4
	Слюнная/околоушная железа	0/2
	Тонкий кишечник	0/2
	Желудок	0/6
	Желудок, слизеообразующий	0/1
	Щитовидная железа, фолликулярный	0/1
	Щитовидная железа, фолликулярно-папиллярный	0/1
	Щитовидная железа, папиллярный	0/3
	Матка, светлоклеточный	0/1
	Матка, эндометрий	0/3
Адренокортикальная карцинома	Надпочечники	0/1
Астроцитома	Большие полушария головного мозга	0/3
Базальноклеточный рак	Кожа	0/1
Карцинома	Назофарингеальная карцинома (НФК)	0/1
Хондросаркома	Кости	0/1
Хордома	Полость таза	0/1
Эмбриональный рак	Яичко	0/1
Эпендимомы	Головной мозг	0/1
Глиобластома	Головной мозг	0/1
Гепатобластома	Печень	0/1
Гепатоцеллюлярная карцинома	Печень	0/5
Инсулома	Поджелудочная железа	0/1
Интерстициальная	Толстый кишечник	0/1

опухоль	Прямая кишка	0/1
	Тонкий кишечник	0/1
Лейомиосаркома	Мягкие ткани, стенка грудной клетки	0/1
	Мочевой пузырь	0/1
Лимфомы		
Анапластическая крупноклеточная	Лимфатический узел	0/1
Диффузная В-клеточная	Лимфатический узел	0/4
Ходжкинская	Лимфатический узел	2/2
Неходжкинская	Лимфатический узел	1/1
Медуллобластома	Головной мозг	0/1
Медуллярная карцинома	Щитовидная железа	0/1
Меланома	Прямая кишка	0/1
	Полость носа	0/1
Менингиома	Головной мозг	0/2
Мезотелиома	Брюшина	0/1
Нейробластома	Забрюшинное пространство	0/1
Нейрофиброма	Мягкие ткани, поясница	0/1
Остеосаркома	Кости	0/2
Феохромоцитомы	Надпочечники	0/1
Примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)	Забрюшинное пространство	0/1
Почечноклеточный рак		
Папиллярный	Почки	0/1
Светлоклеточный	Почки	0/6
Рабдомиосаркома	Мягкие ткани, эмбриональная	0/1
	Предстательная железа	0/1
	Забрюшинное пространство	0/1
Семинома	Яичко	0/2
Перстневидно-клеточный рак	Метастазы перстневидно-клеточного рака ободочной кишки в яичник	0/1
	Толстый кишечник	0/1
Мелкоклеточный рак	Легкие	0/1
Сперматоцитомы	Яичко	0/2
Плоскоклеточная карцинома	Метастазы плоскоклеточного рака пищевода в лимфатические узлы	0/1
	Шейка матки	2/5
	Пищевод	0/7
	Голова и шея	0/2
	Легкие	1/2
	Кожа	0/2
Синовиальная саркома	Матка	0/1
	Полость таза	0/1
Тимома	Средостение	1/1
Переходно-клеточная карцинома	Мочевой пузырь	0/6
	Почки	0/1

Литература

- 1.Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. International Immunol 2007(19); 7:813.
- 2.Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of Programmed Death-1 Ligands on Dendritic Cells Enhances T Cell Activation and Cytokine Production. J Immunol 2003;170:1257.

3. Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Seliger CI, Kohonen-Cornish M, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2015; 89:181.
4. Chen B, Chapuy B, Ouyang J et al. PD-L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B-cell Lymphomas and Virus-Associated Malignancies. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3462-3473.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Quality assurance for immunocytochemistry; approved guideline. Villanova, PA, 1999; 19(26): Order code MM4-A.
6. Omata M, Liew C-T, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B s surface antigen: a possible source of error in immunohistochemistry. *Am J Clin Path* 1980; 73:626.

[Перевод с английского языка на русский язык]

**Штат Калифорния
Секретарь Штата**

Настоящее свидетельство не является действительным для использования на территории Соединенных Штатов Америки, их территорий и владений.

АПОСТИЛЬ

(Гагская Конвенция от 05 октября 1961 г.)

1. Страна: Соединенные Штаты Америки
Настоящий официальный документ
2. подписан Д. К. Пикардом,
3. выступающим в качестве нотариуса штата Калифорния,
4. скреплен печатью/штампом Д. К. Пикарда, нотариуса штата Калифорния.

Удостоверено

5. в г. Сакраменто, штат Калифорния
6. 30 апреля 2021 г.
7. секретарем штата, штат Калифорния
8. за № 16343
9. Печать/штамп: [Большая печать штата Калифорния]
10. Подпись: /подпись/

[Печать Управления Секретаря штата]

Настоящий апостиль удостоверяет только подлинность подписи и полномочия лица, подписавшего официальный документ, и, когда это необходимо, подлинность печати или штампа, скрепляющих официальный документ.

Настоящий апостиль не удостоверяет содержание прилагаемого документа, для которого он выдан.

Для проверки факта выдачи настоящего апостиля см. apostille-search.sos.ca.gov/.

Настоящее свидетельство не является апостилем в соответствии с Гагской конвенцией от 05 октября 1961 г., если предъявляется в стране, которая не является членом конвенции. В таких случаях свидетельство следует предъявить в консульский отдел представительства данной страны.

Форма Секретаря штата NP-40 SAC (ред. январь 2021 г.)

[На бланке компании «Аджилент Текнолоджис, Инк.»]

«Аджилент Текнолоджис, Инк.»
(Agilent Technologies, Inc.)
5301 Стивенс Крик Бульвар
Санта Клара, Калифорния 95051
(5301 Stevens Creek Blvd.
Santa Clara, CA 95051)

Инструкция по применению

Для предъявления по месту требования

Прилагаемый документ (1 страница) является Инструкцией по применению в отношении Антитела моноклонального мышиноного к PD-L1 человека, клон 22С3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3).

/подпись/

Ребекка М. Родарте
Отдел нормативно-правового регулирования

18 марта 2021 г.

Дата

Нотариус или иное должностное лицо, заполняющее данное удостоверение, удостоверяет только личность лица, подписавшего документ, к которому прилагается настоящее удостоверение, и не подтверждает достоверность, точность или действительность упомянутого документа.

Штат Калифорния
Округ Вентура

Подписано под присягой (или подтверждено) в моем присутствии сегодня, 18 марта 2021 г. Ребеккой М. Родарте, подтвердившей мне на основании убедительных доказательств, что она является лицом, явившимся ко мне.

[Штамп:

Д. К. Пикард
Лицензия № 2201043
Нотариус — Калифорния
Округ Вентура
Моя лицензия действительна до 09 июля 2021 г.]

(печать)

Подпись /подпись/

[На бланке компании «Аджилент Дако»]

[Далее следует текст документа «Инструкция по применению в отношении Антитела моноклонального мышиногo к PD-L1 человека, клон 22C3, для выявления клеток, экспрессирующих PD-L1, иммуногистохимическим методом (Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1 Clone 22C3)», представленный на русском и английском языках.]

/подпись/

26 февраля 2021 г.

Перевела Громова Александра Дмитриевна

Российская Федерация

Город Москва

Шестнадцатого июля две тысячи двадцать первого года

Я, Степанова Мария Михайловна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Викторией Алексеевной, свидетельствую подлинность подписи переводчика Громовой Александры Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2021-5-2512

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



М.М. Степанова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 18 лист(-а,-ов.)

М.М. Степанова

И.О. главного врача

К.В. Колотова

Прошито, пронумеровано и скреплено печатью

Всего 18 (восемьдесят восемь) листа(ов)

