



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 12. JAN. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

**«Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эритроцитных человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохимическим методом на модулях иммунохимических cobas e (Elexsys HE4 cobas e analyzers)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Ром Диэгностикс ГмбХ", Германни.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 11 January 2022

LY.

J. R.

Dr. Manfred Böhm
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF



SYSTEM

07027478190

07027478500

100

cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
HE4	10102

Обратите внимание

Значение HE4, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. По этой причине в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать метод, используемый для определения HE4. Показатели HE4, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня HE4 был изменен, то значения HE4, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения HE4 в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется в качестве вспомогательного средства для мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичников. Серийное исследование уровней HE4 у пациенток следует дополнять другими клиническими данными, используемыми для мониторинга рака яичников.

Данный тест также используется в комбинации с тестом Elecsys CA 125 II для оценки риска наличия эпителиального рака яичников у женщин в пременопаузе и постменопаузе с новообразованиями органов малого таза. Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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

Теоретическое обоснование

Человеческий эпидидимальный белок 4 (HE4, также известный как WFDC2) принадлежит к семейству сывороточных кислых белков, содержащих коровый домен с 4 дисульфидными связями (WFDC), и предположительно обладает свойствами ингибитора трипсина.^{1,2} Зрелый гликозилированный белок имеет молекулярную массу около 20-25 кДа и состоит из одной пептидной цепи, содержащей два домена WFDC.^{3,4}

Изначально считалось, что белок HE4 экспрессируется исключительно в эпителии эпидидимиса.^{4,5} Последние данные показывают, что HE4 в незначительных количествах экспрессируется в эпителии дыхательных путей и тканях репродуктивных органов, тогда как высокий уровень экспрессии наблюдается в тканях раковых опухолей яичников.⁶ Высокие уровни HE4 также могут быть обнаружены в сыворотке крови пациенток с раком яичников.⁷

Рак яичников занимает седьмое место в мире среди причин смерти, связанных с онкологическими заболеваниями у женщин.⁸ Из всех опухолей женских половых органов рак яичника характеризуется наиболее высокой летальностью, но является потенциально излечимым при условии ранней диагностики⁹ и лечения у хирурга, имеющего опыт ведения пациенток с раком яичников.^{9,10} Тем не менее, симптомы рака яичников часто имеют неопределенный и неспецифичный характер. Поэтому в большинстве случаев рак яичников обнаруживается на поздней стадии, а 5-летняя выживаемость пациенток снижается с 90 % при диагностике на стадии I до < 20 % при диагностике на стадии IV.¹¹

Онкомаркер HE4 при его изолированном использовании для обнаружения рака яичников характеризуется высокой чувствительностью, особенно на ранней бессимптомной стадии I заболевания. При совместном использовании маркеров CA 125 и HE4

наблюдается максимальная чувствительность, составившая 76.4 % при специфичности 95 %.^{12,13}

Использование комбинации CA 125 и HE4 помогает определить доброкачественную или злокачественную природу новообразований органов малого таза у женщин в пре- и постменопаузе. Комбинация двух маркеров, CA 125 и HE4, является более точным предиктором злокачественной природы новообразования, чем каждый из них по отдельности.¹² Huhtinen и соавт. показали, что чувствительность метода составляет 78.6 % при специфичности 95 % при дифференциальной диагностике рака яичников и эндометриальных кист яичников.¹⁴ В своем исследовании Moore и соавт., используя комбинацию маркеров CA 125 и HE4 в рамках алгоритма ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – алгоритм оценки риска наличия злокачественной опухоли яичника), установили, что точность дифференцировки злокачественных и доброкачественных новообразований при использовании этого алгоритма составляет 94 %.¹⁵

Кроме того, уровни HE4 коррелируют с клиническим ответом на терапию и наличием рецидивов у женщин с диагностированным раком яичников по данным КТ. Таким образом, HE4 может служить важным ранним маркером рецидива заболевания.¹⁶

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 6 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к HE4, и специфичное к HE4 моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-биридинил)рутенией(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как HE4.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-HE4-Ат-биотин, 1 флакон, 10.3 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к HE4 (мышинное)
0.75 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.5; консервант.
- R2 Анти-HE4-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 10.3 мл:
Моноклональное антитело к HE4 (мышинное), меченное
рутениевым комплексом, 1.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л,
pH 7.4; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

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

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца в пмоль/л.

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 491 нмоль/л или ≤ 120 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1500 МЕ/мл

Критерий: Степень извлечения в пределах ± 3 пмоль/л от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 30 пмоль/л и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией > 30 пмоль/л.

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях HE4 до 40000 пмоль/л.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 18 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Концентрация (мкг/мл)
Карбоплатин	600
Цисплатин	180
Циклофосфамид	500
Дексаметазон	20
Доксорубин	120
Лейковорин	750
Мелфалан	15
Метотрексат династрия	1000
Паклитаксел	265
Фторурацил	900
Бевацизумаб (Авастин)	750
Эрлотиниб (Тарцева)	150
Ритуксимаб (Мабтера)	750
Трастузумаб (Герцептин)	600

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

15-1500 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 15 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1500 пмоль/л (или до 30000 пмоль/л для образцов с 20-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 5 пмоль/л

Предел обнаружения = 15 пмоль/л

Предел количественного определения = 20 пмоль/л

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

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

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

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

Было проведено внутреннее исследование согласно разработанному Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) протоколу EP17-A2. По результатам этого исследования предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 3.26 пмоль/л

Предел обнаружения = 3.44 пмоль/л

Для оценки предела количественного определения измерения ≥ 4 образцов сыворотки крови человека проводились в течение 5 дней, по 5 повторов в день, на 1 анализаторе. При коэффициенте вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$ предел количественного определения составил 6.75 пмоль/л.

Разведение

Образцы с концентрациями HE4 выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:20 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 75 пмоль/л.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Ожидаемые значения

В исследовании, проведенном в клиническом центре в Германии с использованием теста Elecsys HE4 и образцов сыворотки крови, отобранных у 358 клинически здоровых женщин, были получены следующие результаты:

		HE4 (пмоль/л)	
Возраст (лет)	N	Медиана	95-й перцентиль
< 40	127	42.0	60.5
40-49	65	44.3	76.2

Возраст (лет)	N	HE4 (пмоль/л)	
		Медиана	95-й перцентиль
50-59	60	47.9	74.3
60-69	60	55.0 [±]	82.9
≥ 70	46	62.1	104

Процентное распределение (%) значений HE4, определенных в 2 клинических центрах в Испании и Германии с помощью теста Elecsys HE4 при анализе 896 образцов, которые были отобраны у женщин, представлено в таблице ниже:

		Значения теста Elecsys HE4 (пмоль/л)				
		0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500
N (процентное распределение)						
Клинически здоровые женщины						
В пременопаузе	90	76 (84.4 %)	13 (14.4 %)	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
В постменопаузе	106	63 (58.4 %)	40 (37.7 %)	3 (2.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Доброкачественные заболевания						
В пременопаузе	177	180 (90.4 %)	16 (9.0 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
В постменопаузе	102	82 (60.8 %)	31 (30.4 %)	9 (8.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Беременность	50	50 (100 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Негинекологические заболевания	35	16 (45.7 %)	6 (17.1 %)	6 (17.1 %)	7 (20.0 %)	0 (0.0 %)
ХСН ^{b)}	23	9 (39.1 %)	11 (47.8 %)	3 (13.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Онкологические заболевания						
Рак яичников	39	12 (30.8 %)	7 (17.9 %)	13 (33.3 %)	5 (12.8 %)	2 (5.1 %)
В пременопаузе						
Рак яичников	97	10 (10.3 %)	19 (19.6 %)	34 (35.1 %)	28 (28.9 %)	6 (6.2 %)
В постменопаузе						
Рак эндометрия	49	18 (36.7 %)	20 (40.8 %)	9 (18.4 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Рак молочной железы	47	22 (46.8 %)	19 (40.4 %)	5 (10.6 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)
Рак органов желудочно-кишечного тракта	46	19 (41.3 %)	20 (43.5 %)	6 (13.0 %)	1 (2.2 %)	0 (0.0 %)
Рак легкого	23	5 (21.7 %)	7 (30.4 %)	10 (43.5 %)	1 (4.3 %)	0 (0.0 %)
Рак мочевого пузыря	12	3 (25.0 %)	4 (33.3 %)	4 (33.3 %)	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

b) ХСН = хроническая сердечная недостаточность

В этом исследовании у 84 % клинически здоровых женщин в пременопаузе значение теста Elecsys HE4 составляло не более 70 пмоль/л, а у 97 % клинически здоровых женщин в постменопаузе значение теста Elecsys HE4 составляло не более 140 пмоль/л.

В этом исследовании значение 95-го перцентилля для клинически здоровых женщин (всех возрастов) в пременопаузе и постменопаузе составило 92.1 пмоль/л и 121 пмоль/л соответственно.

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

Мониторинг течения заболевания у пациенток с диагностированным раком яичников

Эффективность теста Elecsys HE4 в качестве вспомогательного средства для мониторинга течения заболевания у пациенток с раком яичника была определена путем оценки изменения уровней HE4 в серийных образцах сыворотки крови, отобранных у 100 пациенток, и сравнения этих данных с динамикой течения заболевания. Было проведено исследование на основе 375 парных наблюдений, при этом у каждой пациентки было отобрано не менее 3 образцов крови. Положительное изменение HE4 определяли как увеличение значения как минимум на 20 % относительно предыдущего значения теста. 58.0 % (29/50) образцов крови пациенток с положительным изменением коррелировали с прогрессированием заболевания, в то время как 84.0 % (273/325) серийных образцов крови пациенток без значимого изменения уровня HE4 коррелировали с отсутствием прогрессирования. Общая согласованность составила 80.5 % (302/375). В следующей таблице представлены данные в формате 2 x 2.

Изменение в течении заболевания по последовательным парам			
Увеличение концентрации HE4	Прогрессирование	Отсутствие прогрессирования	Всего
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Всего	50	325	375

Оценка риска у пациенток с новообразованиями органов малого таза

Эффективность теста Elecsys HE4 в сочетании с тестом Elecsys CA 125 II для оценки риска наличия эпителиального рака яичников у пациенток с новообразованиями органов малого таза была определена в международном многоцентровом клиническом исследовании с использованием архивных образцов. Для оценки риска наличия эпителиального рака яичников был разработан алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Алгоритм учитывает значения HE4 и CA 125, а также менопаузальный статус пациентки. Алгоритм позволяет рассчитать прогностическую вероятность обнаружения эпителиального рака яичников в ходе операции.

Расчет прогностического индекса (PI)¹⁷

Прогностический индекс рассчитывается отдельно для пациенток в пременопаузе и постменопаузе с помощью приведенных ниже уравнений (1) и (2). Чтобы рассчитать PI, значения, полученные с помощью теста Elecsys HE4 и теста Elecsys CA 125 II, подставляются в приведенные ниже уравнения (в зависимости от менопаузального статуса женщины).

(1) В пременопаузе:

$$PI = -12.0 + 2.38 \cdot \ln[HE4] + 0.0626 \cdot \ln[CA125]$$

(2) В постменопаузе:

$$PI = -8.09 + 1.04 \cdot \ln[HE4] + 0.732 \cdot \ln[CA125],$$

где $\ln$ = натуральный логарифм. Не используйте десятичный логарифм, $\log_{10}$.

Расчет значения ROMA¹⁷

Чтобы рассчитать значение ROMA (т. е. прогностическую вероятность), подставьте рассчитанное значение PI в уравнение (3):

$$(3) \text{ Значение ROMA (\%)} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \cdot 100, \text{ где } \exp(PI) = e^{PI}$$

ПРИМЕЧАНИЕ: Эти уравнения были использованы для расчета значений ROMA с использованием результатов теста Elecsys HE4 в диапазоне 28.8-3847 пмоль/л и с использованием результатов теста Elecsys CA 125 II в диапазоне 6.42-5000 Е/мл.

Приведенные ниже примеры следует использовать для подтверждения правильности расчетов PI и ROMA перед тем, как регистрировать результаты пациентки:

Менопauзальный статус	Значения Elecsys		Расчет PI	PI	ROMA %
	HE4 (пмоль/л)	CA 125 II (Е/мл)			
В пременопаузе	37.5	74.9	-12.0 + (2.38*3.624) + (0.0626*4.316)	-3.10388	4.29
	387	21.8	-12.0 + (2.38*5.957) + (0.0626*3.082)	2.371517	91.5
В постменопаузе	66.7	11.3	-8.09 + (1.04*4.200) + (0.732*2.425)	-1.94683	12.5
	383	22.7	-8.09 + (1.04*5.948) + (0.732*3.122)	0.381799	59.4

Стратификация по группам низкого и высокого риска

В исследовании были использованы в общей сложности 384 архивных образца крови и была определена прогностическая вероятность наличия рака яичника, а также возможность разделения на группы низкого и высокого риска на основе значений ROMA.

Алгоритм оценки риска наличия злокачественных новообразований яичников был использован для стратификации женщин на группы риска обнаружения эпителиального рака яичников. Для обеспечения уровня специфичности 75 % для комбинации тестов Elecsys HE4 и Elecsys CA 125 II были использованы следующие пороговые значения:

Женщины в пременопаузе

Значение ROMA ≥ 11.4 % = высокий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Значение ROMA < 11.4 % = низкий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Женщины в постменопаузе

Значение ROMA ≥ 29.9 % = высокий риск обнаружения эпителиального рака яичников

Значение ROMA < 29.9 % = низкий риск обнаружения эпителиального рака яичников

В следующей таблице приведена стратификация по группам риска всех 384 пациенток (194 в пременопаузе и 190 в постменопаузе) с новообразованиями органов малого таза с использованием значений ROMA для комбинации тестов Elecsys HE4 и Elecsys CA 125 II:

Группы пациенток с новообразованиями органов малого таза	Пациентки в пременопаузе			Пациентки в постменопаузе		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
Стадия I-II ЭРЯ ^{c)}	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
Стадия I-III ЭРЯ ^{d)}	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
Стадия I-IV ЭРЯ	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
Стадия III-IV ЭРЯ	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)
ЭРЯ с неопределенной стадией	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
Доброкачественное образование	157	118 (75.2 %)	39 (24.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

c) ЭРЯ = эпителиальный рак яичников

d) Стадия I-III и стадия I-III (метастазы в большой сальник отсутствуют, выявлены метастазы в лимфатические узлы) ЭРЯ

Чувствительность для стратификации пациенток с эпителиальным раком яичников I-IV стадии в группу высокого риска составила 84.3 %

при заданной специфичности 75 %; таким образом, 75.6 % женщин с доброкачественными новообразованиями органов малого таза были отнесены к группе низкого риска. Положительная и отрицательная прогностическая значимость составила 64.9 % и 90 % соответственно.

AUC (95 % ДИ):

Женщины в пременопаузе = 0.858 (0.779-0.937)

Женщины в постменопаузе = 0.923 (0.885-0.962)

Необходимо принять во внимание:

- Уровень HE4 не следует интерпретировать как абсолютный индикатор наличия или отсутствия злокачественного заболевания, а тест Elecsys HE4 не следует использовать в качестве скринингового теста на рак.
- Результаты теста Elecsys HE4 следует использовать в сочетании с другими клиническими данными, такими как симптомы, анамнестические данные и т. д.
- Если результаты теста Elecsys HE4 не соответствуют клиническим данным, для подтверждения результата предлагается провести дополнительное тестирование.
- Результаты теста Elecsys HE4 и других методов определения HE4 с использованием реактивов других производителей не являются взаимозаменяемыми.
- Результаты теста Elecsys CA 125 II и других методов определения CA 125 с использованием реактивов других производителей не являются взаимозаменяемыми при расчете значения ROMA.
- У пациенток с подтвержденным раком яичников значения теста Elecsys HE4 могут находиться в том же диапазоне, что и у здоровых женщин. Некоторые гистологические типы рака яичников (например, муцинозные или герминогенные опухоли) редко экспрессируют HE4, поэтому не рекомендуется использование тест Elecsys HE4 для мониторинга заболевания у пациенток с диагностированным муцинозным или герминогенным раком яичников.⁸ В то же время, повышенные уровни HE4-антигена могут присутствовать у пациентов с заболеваниями почек, печени и доброкачественными новообразованиями.
- Алгоритм ROMA не был валидирован для следующих групп пациенток: пациентки, ранее получавшие лечение по поводу злокачественных новообразований; пациентки, которые в настоящее время проходят курс химиотерапии; пациентки в возрасте до 18 лет. Невыполнение указанных рекомендаций при проведении теста Elecsys HE4 и/или теста Elecsys CA 125 II или ошибка в расчете результатов могут привести к неточной оценке риска и неправильному ведению пациентки. В частности, ошибочно низкий результат теста(-ов) может привести к тому, что пациентка будет отнесена в группу с низким риском наличия эпителиального рака яичника и будет получать лечение на менее специализированном уровне.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализатор cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	15.9	0.160	1.0	0.210	1.3
Сыворотка крови человека 2	22.8	0.332	1.5	0.374	1.6
Сыворотка крови человека 3	135	2.88	2.1	3.27	2.4
Сыворотка крови человека 4	688	5.99	0.9	8.33	1.2
Сыворотка крови человека 5	1368	32.2	2.4	32.7	2.4
PreciControl HE4 1	50.4	0.484	1.0	0.558	1.1
PreciControl HE4 2	343	2.32	0.7	3.65	1.1

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys HE4, [REF] 07027478190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys HE4, [REF] 05950929190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 140

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸ Линейная регрессия

$$y = 0.996x + 1.43$$

$$y = 0.997x + 1.19$$

$$r = 0.988$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли приблизительно от 16.4 до 1478 пмоль/л.

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях HE4 65 и 155 пмоль/л:

Белки (семейство WFDC)	Испытанная концентрация пмоль/л	Перекрестная реактивность %
Элафин ^{е)} /SKALP ^{г)}	54500	0.025
SLPI ^{г)}	20833	0.088

е) Элафин = эластаза-специфический ингибитор

г) SKALP = кожная антилейкопротеиназа

г) SLPI = секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз

Список литературы

- 1) Israeli O, Goldring-Aviram A, Riesenstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:35-42.
- 2) Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
- 3) Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
- 4) Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.

- 5) Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
- 6) Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
- 7) Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.
- 8) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- 9) Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
- 10) Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-598.
- 11) Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009;361(2):170-177.
- 12) Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
- 13) Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110:196-201.
- 14) Huhtinen K, Suvitie P, Hiiisa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-1319.
- 15) Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2,Part1):280-288.
- 16) Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31:113-119.
- 17) Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;111:40-46.
- 18) Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



ROMA является зарегистрированной торговой маркой Fujirebio Diagnostics, Inc.

Антигены HE4 и антитела, используемые в реагентах HE4 компании Roche, лицензированы компанией Fujirebio Diagnostics, Inc.

Символы

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

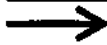
CONTENT

Состав набора

000747000002.1

Elecsys HE4

cobas®

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

Датчик, указан или помечен отображается на индикаторе изменений в поле.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Grenacherstrasse 116, D-68299, Mannheim, Germany
www.roche.com



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

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения HE4 в сыворотке и плазме крови человека. Тест используется в качестве вспомогательного средства для мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичников. Серийное исследование уровней HE4 у пациенток следует дополнять другими клиническими данными, используемыми для мониторинга рака яичников.

Данный тест также используется в комбинации с тестом Elecsys CA 125 II для оценки риска наличия эпителиального рака яичников у женщин в пременопаузе и постменопаузе с новообразованиями органов малого таза. Результаты следует интерпретировать вместе с данными, полученными другими методами, в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 45 пмоль/л - 1500 пмоль/л в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Восстановление смешанного образца 1 (CAL 1 HE4) и 2 (CAL 2 HE4) в пределах 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пмоль/л
20%	170 - 480
50%	620 - 920
80%	1050 - 1400

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 15 пмоль/л.

pH

R1 (при 25 °C)	6,4 – 6,6
R2 (при 25 °C)	7,3 – 7,5
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,930 – 1,136 г/см ³
R2	0,930 – 1,136 г/см ³
SA Coat-Beads (M)	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C до истечения указанного срока годности (максимально 21 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys HE4 cobas e analyzers).

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

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

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

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

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Кассета cobas e промаркирована как HE4. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 10,3 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 10,3 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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

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

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

Длина (всей крышки), мм, не более 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки), мм, не более 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки), мм, не более 28,8 мм ± 10%

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (размеры (длина x ширина x высота)): 95 мм ± 10% x 34 мм ± 10% x 114 мм ± 10%

Вес: 105 г ± 10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично

Маркировка

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

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

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Содержит достаточно для 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. СЕ-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата изготовления
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. Содержит достаточно для 100 испытаний
11. ACN (номер теста)

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys HE4 cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

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

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной

ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош

Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail:

moscow.reception2_dia@roche.com

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

Кат. номер 07027478190

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

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

Условия транспортировки

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys HE4 cobas e analyzers) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys HE4 cobas e analyzers) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

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

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ

ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

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

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

Используются совместно с: Набор калибраторов для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (HE4 CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl HE4 Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 12 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)]

Нотариус в г. Маннхайм]

07027478500V2.1

Elecsys HE4

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys HE4 cobas e analyzers)»

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 января 2022 года

от имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём (Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

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

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

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

Список литературы

- 1 Израели О., Голдринг-Авирам А., Ринштайн С. (Israeli O, Goldring-Aviram A, Rienstein S) и др. "Цифровая хромосомная кластеризация генов, отображающая измененные модели экспрессии при раке яичников". Журнал "Генетика и цитогенетика рака" 2005;160:35-42.
- 2 Бушар Д., Мориссет Д., Бурбонне И. (Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y) и др. "Белки с мотивами сывроточного кислого белка и рак". Журнал "Ланцент. Онкология (Lancet)" 2006;7:167-174.
- 3 Бингл Л., Синглтон В., Бингл К.Д. (Bingle L, Singleton V, Bingle CD). "Предполагаемый овариальный раковый маркерный ген HE4 (WFDC2), экспрессируется в нормальных тканях и проходит сложное альтернативное сращивание для образования нескольких белковых изоформ". Журнал "Онкоген" 2002;21:2768-2773.
- 4 Кирхофф К. (Kirchhoff C). "Молекулярное исследование эпидидимальных белков". Журнал "Обзоры по репродукции" 1998;3:86-95.
- 5 Кирхофф К., Хэббен И., Ивелл Р. (Kirchhoff C, Habben I, Ivell R) и др. "Основная эпидидимиспецифическая кДНК человека кодирует белок с гомологической последовательностью с ингибиторами внеклеточной протеиназы". Журнал "Биология репродукции" 1991;45:350-357.
- 6 Драпкин Р., фон Хорстен Х.Х., Лин И. (Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y) и др. "Эпидидимальный белок человека 4 (HE4) является секретируемым гликопротеином, который сверхэкспрессируется серозными и эндометриоидными карциномами яичников". Журнал "Исследование рака" 2005;65:2162-2169.
- 7 Хеллстрем И., Рейкрафт Д., Хайден-Ледбеттер М. (Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M) и др. "Белок HE4 (WFDC2) является биомаркером карциномы яичников". Журнал "Исследование рака" 2003;63:3695-3700.
- 8 Ферлей Д., Соерджоматарам И., Эрвик М. (Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M) и др. "GLOBOCAN 2012 v1.0, Заболеваемость раком и смертность во всем мире: IARC CancerBase № 11 [Интернет] Лион, Франция: Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer); 2013. Доступно по адресу: <http://globocan.iarc.fr>, получено день/месяц/год.
- 9 Эрл К.К., Шраг Д., Невилл Б.А. (Earle CC, Schrag D, Neville BA) и др. "Влияние специализации хирурга на процессы ухода и исходы больных раком яичников". "Журнал Национального института рака" 2006;98:172-180.
- 10 Энгелен М.Д., Кос Х.Е., Виллемс П.Х. (Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH) и др. "Оперативное вмешательство консультантом онкогинекологом улучшает выживаемость у пациентов с раком яичников". Журнал "Рак" 2006;106:589-598.
- 11 Кларк-Пирсон Д.Л. (Clarke-Pearson, DL). "Клиническая практика. Скрининг на рак яичников". "Журнал Новой Англии о медицине" 2009;361(2):170-177.
- 12 Мур Р.Д., Браун А.К., Миллер М.К. (Moore RG, Brown AK, Miller MC) и др. "Использование нескольких новых опухолевых биомаркеров для выявления карциномы яичников у пациентов с образованиями в малом тазу". Журнал "Гинекологическая онкология" 2008;108:402-408.
- 13 Мур Р.Д., Браун А.К., Миллер М.К. (Moore RG, Brown AK, Miller MC) и др. "Полезность нового сывроточного опухолевого биомаркера HE4 у пациентов с эндометриоидной аденокарциномой матки". Журнал "Гинекологическая онкология" 2008;110:196-201.
- 14 Хухтинен К., Сувити П., Хисса Д. (Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J) и др. "Концентрация HE4 сывротки отличает злокачественные опухоли яичников от эндометриотических кист яичников". "Британский журнал рака" 2009;100:1315-1319.
- 15 Мур Р.Д., Миллер М.К., Дисильвестро П. (Moore RG, Miller MC, Disilvestro P) и др. "Оценка диагностической точности Алгоритма риска злокачественности яичников у женщин с новообразованием в малом тазу". Журнал "Акушерство и гинекология" 2011;118(2, Часть1):280-288.
- 16 Анастейси И., Маршей Д.Д., Виджиани В. (Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V) и др. "HE4: новый потенциальный ранний биомаркер рецидива рака яичников". Журнал "Биология опухоли" 2010;31:113-119.
- 17 Мур Р.Д., МакМикин Д.С., Браун А.К. (Moore RG, McMeekin DS, Brown AK) и др. "Новый биоанализ с несколькими маркерами с использованием HE4 и CA125 для прогнозирования рака

яичников у пациентов с новообразованием в малом тазу". Журнал "Гинекологическая онкология" 2009;111:40-46.

18 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Плиткина Янина Олеговна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать второго апреля две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Плиткиной Янины Олеговны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 22-857

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



10

Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 17 (семнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

12