



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 23.07.2021



Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

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

Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических Elecsys и cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК:

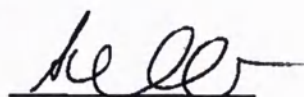
**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 July 2021

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

REF		Σ	SYSTEM
09007636190	09007636500	100	Анализатор cobas e 411 Анализатор cobas e 601 Анализатор cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1120
Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 557

Обратите внимание:

Значение ProGRP, 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 ProGRP. Показатели ProGRP, 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 ProGRP был изменен, то значения ProGRP, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения ProGRP в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется для дифференциальной диагностики рака легкого¹ и ведения пациентов с мелкоклеточным раком легкого в сочетании с другими клиническими методами. Результаты следует интерпретировать в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными клиническими руководствами по ведению пациентов.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Гастрин-высвобождающий пептид (GRP) является важной регуляторной молекулой, которая участвует в ряде физиологических и патофизиологических процессов в организме человека. Это гормон желудочно-кишечного тракта и аналог бомбезина амфибий у млекопитающих, первоначально выделенный из желудка свиньи² и широко распространенный в нервной системе млекопитающих, а также в желудочно-кишечном и легочном трактах.³ Его препропротеин, состоящий из 148 аминокислот, после расщепления сигнального пептида подвергается дальнейшей обработке для получения GRP из 27 аминокислот и ProGRP из 68 аминокислот. Из-за его короткого периода полувыведения продолжительностью 2 минуты невозможно измерить уровень GRP в крови.⁴ Поэтому был разработан тест для измерения ProGRP (31-98), карбокси-концевой области, общей для трех типов вариантов сплайсинга ProGRP человека, и было доказано, что уровни ProGRP в сыворотке крови (31-98) служат надежным биомаркером у пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ).^{2,5,6,7} Тест Elecsys ProGRP используется для измерения уровня ProGRP (31-98) в плазме и сыворотке крови.

ProGRP и нейронспецифическая фермент (NSE) представляют собой две молекулы, которые связываются с нейроэндокринными тканями и опухолями. Повышенные уровни ProGRP были зарегистрированы при нескольких типах нейроэндокринных опухолей, включая мелкоклеточный рак легких, карциноиды, недифференцированный крупноклеточный рак легких с нейроэндокринными признаками, медуллярную карциному щитовидной железы,⁸ другие нейроэндокринные злокачественные новообразования,⁸ а также в подгруппе андроген-независимого рака предстательной железы с нейроэндокринными признаками.⁹

ProGRP при доброкачественных заболеваниях:

Согласно литературным источникам, нормальный считается концентрация ProGRP в сыворотке крови от 2 до 50 пг/мл.¹⁰ Однако в исследовании у пациентов с доброкачественными заболеваниями (за исключением почечной недостаточности), включая заболевания печени, аномальные уровни ProGRP в сыворотке крови > 50 пг/мл были

выявлены у 2,5 % пациентов. Все уровни были < 80 пг/мл. Почечная недостаточность была единственной причиной значительного повышения уровня этого биомаркера.¹¹ Повышенные уровни ProGRP являются высокоспецифичными для МРЛ; ProGRP был признан наиболее чувствительным биомаркером для определения МРЛ по сравнению с определением доброкачественных заболеваний легкого.¹² Клиническое исследование, проведенное с помощью теста Elecsys ProGRP (более подробно описано в разделе «Ожидаемые значения»), подтвердило высокую специфичность теста для определения МРЛ при проведении дифференциальной диагностики.

ProGRP при раке легкого:

ProGRP был признан специфичным для определения МРЛ биомаркером, но его аномальные уровни также могут быть выявлены в небольшой подгруппе пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Эти концентрации значительно ниже, чем уровни ProGRP в сыворотке крови, обнаруженные у пациентов с МРЛ.⁷ Уровни ProGRP в сыворотке крови коррелируют со стадией опухоли.¹⁰

ProGRP в дифференциальной диагностике рака легкого:

Высокие уровни ProGRP (> 120 пг/мл), выявленные у пациентов с раком легкого (без признаков почечной недостаточности), указывают на высокую вероятность развития МРЛ.¹³

ProGRP при злокачественных новообразованиях, отличных от рака легкого:

Повышенные уровни ProGRP в сыворотке крови в основном выявляют у пациентов с МРЛ или нейроэндокринными опухолями.¹⁴ Повышенный уровень ProGRP у пациентов с высоко дифференцированными нейроэндокринными опухолями указывает на первичную опухоль в легком и является фактором неблагоприятного прогноза.¹⁵ Незначительно повышенные уровни ProGRP в сыворотке крови были выявлены у пациентов с другими злокачественными новообразованиями без признаков почечной недостаточности, но в 99,7 % случаев уровень составлял < 100 пг/мл. При использовании порогового значения, равного 150 пг/мл, в качестве одного из критериев, ProGRP прогнозирует МРЛ с чувствительностью 72,5 %.¹¹

ProGRP для мониторинга пациентов с МРЛ:

Несколько исследователей сообщили, что ProGRP эффективен для мониторинга эффективности терапии у пациентов с МРЛ и для выявления рецидивов заболевания.^{16,17} Клиническое исследование с использованием теста Elecsys ProGRP (более подробно описано в разделе «Ожидаемые значения») подтвердило пользу этого биомаркера для мониторинга эффективности терапии и последующего наблюдения при различных режимах лечения.

ProGRP предлагается использовать в качестве биомаркера выбора при МРЛ. Это подтверждается:

- чувствительностью ProGRP при МРЛ, а также его специфичностью при других злокачественных новообразованиях;
- нормальными значениями, наблюдаемыми при большинстве заболеваний, исключая почечную недостаточность;
- отсутствием ложноположительных результатов, возникающих при гемолизе, в дополнение к повышенной различимости между нормальным диапазоном и уровнями, наблюдаемыми у пациентов с МРЛ.

NSE может быть дополнительным биомаркером при МРЛ, а сочетание NSE и ProGRP приводит к повышению точности постановки гистологического диагноза, прогноза и последующего наблюдения.¹⁸ ProGRP повышен на ранней стадии МРЛ. Однако, поскольку заболеваемость МРЛ в общей популяции низкая, тест Elecsys ProGRP не рекомендуется в качестве метода скрининга в общей популяции.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к ProGRP, и специфичное к ProGRP моноклональное антитело, меченное рутением комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как ProGRP.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1** Анти-ProGRP-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:
Биотинилированное моноклональное анти-ProGRP антитело (мышинное) 3.5 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.0; консервант.
- R2** Анти-ProGRP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 9 мл:
Моноклональное анти-ProGRP антитело (мышинное), меченное рутением комплексом, 2.0 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

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

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

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

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Приготовление рабочего раствора

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

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в вертикальном положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:

в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	42 дня

Сбор и подготовка материала для исследования

ProGRP может расщепляться в сыворотке крови с помощью эндогенных протеаз, которые образуются в процессе свертывания крови. Поэтому ProGRP считается более стабильным в плазме, чем в сыворотке крови. Согласно литературным источникам плазма крови является предпочтительным материалом для образцов.¹⁹ Однако для проведения теста Elecsys ProGRP можно использовать сыворотку крови, поскольку антитела в данном тесте связываются с участком, менее подверженным расщеплению протеазами.¹

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

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

Могут использоваться пробирки для Li-гепаринизированной, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазмы, а также пробирки для Li-гепаринизированной плазмы крови с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: 72 часа при 2-8 °C, 9 часов при 20 °C, 12 недель при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 2 раз.

(Критерии приемлемости: для сыворотки и плазмы крови: < 60 пг/мл ± 6 пг/мл > 60 пг/мл ± 10 %. Кроме того, для сыворотки крови до 10 % образцов: < 60 пг/мл ± 18 пг/мл > 60 пг/мл ± 30 %.)

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты — рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 06505970190, ProGRP CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 06505988190, PreciControl ProGRP, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 07360070190, PreciControl Lung Cancer, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 мл, дилюент для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 411**:
 - [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл системный буфер
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для измерительной ячейки

- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
- [REF] 11933159001, Адаптер для SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора
- [REF] 11800507001, Clean-Liner, пластиковые контейнеры для твердых отходов

Дополнительные материалы для анализаторов **cobas e 601** и **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал для всех анализаторов:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Анализаторы **cobas e 601** и **cobas e 602**: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно теста ARCHITECT ProGRP производства Abbott Diagnostics.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего набора реагента (т. е. набора реагента, который находился на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждый месяц (28 дней) при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 7 дней (при использовании одного и того же набора реагента на борту анализатора);
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Lung Cancer или PreciControl ProGRP.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Примечание: Контроли не имеют этикеток со штрих-кодом и, соответственно, должны обрабатываться как внешние контроли. Все значения и диапазоны необходимо вводить вручную. См. раздел «Контроль качества» в руководстве оператора или обратитесь в онлайн-помощь программного обеспечения анализатора.

Лист без контрольных штрих-кодов: В анализатор можно ввести только одно заданное значение и диапазон для каждого уровня контроля. Серия реагентов – специфичные заданные значения должны вводиться повторно каждый раз, когда используется серия специфичных реагентов с различными заданными контрольными значениями и диапазонами. Две серии реагентов с различными заданными контрольными значениями и диапазонами не могут использоваться одновременно в течение анализа.

Точные значения и диапазоны указаны в информационных листах, вложенных в упаковку набора реагентов или набора PreciControl.

Убедитесь, что используются правильные значения.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл.

Ограничения — интерференция

Было изучено влияние перечисленных ниже веществ и действующих веществ фармацевтических препаратов на результаты теста. Интерференция была изучена вплоть до указанных концентраций; никакого влияния на результаты не наблюдалось.

Критерий: Степень извлечения в пределах ± 6 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 60 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 60 пг/мл.

Вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Альбумин	≤ 200 г/л
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1.0 г/дл
IgA	≤ 10 г/л
IgG	≤ 17 г/л
IgM	≤ 2.9 г/л
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Ревматоидные факторы	до 540 МЕ/мл

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях ProGRP до 100000 пг/мл.

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

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация
Ацетаминофен	200 мкг/мл
Ацетилцистеин	150 мкг/мл
Ацетилсалициловая кислота	1000 мкг/мл
Ампициллина натриевая соль	1000 мкг/мл
Аскорбиновая кислота	300 мкг/мл
Цефокситин	2500 мкг/мл
Циклоспорин	5 мкг/мл
Доксициклин	50 мкг/мл
Гепарин	5000 Е/л
Ибупрофен	500 мкг/мл
Леводопа	20 мкг/мл
Метилдопа	20 мкг/мл
Метронидазол	200 мкг/мл
Фенилбутазон	400 мкг/мл
Рифампицин	60 мкг/мл
Теофиллин	100 мкг/мл

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

Отдельные лекарственные вещества, используемые при лечении злокачественных заболеваний

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация
Авастин	750 мкг/мл
Карбоплатин	600 мкг/мл
Цисплатин	180 мкг/мл
Циклофосфамид	500 мкг/мл
Дексаметазон	20 мкг/мл
Доцетаксел	112.5 мкг/мл
Доксорубин	72 мкг/мл
Эпоэтин	25 мЕ/л
Эрлотиниб	150 мкг/мл
Этопозид	300 мкг/мл
Гефитиниб	250 мкг/мл
Гемцитабин гидрохлорид	1500 мкг/мл
Ифосфамид	2400 мкг/мл
Ломустин	172.5 мкг/мл
Метотрексат	150 мкг/мл
Метоклопрамид	7.5 мкг/мл
Нейпоген	0.9 мкг/мл
Паклитаксел	330 мкг/мл
Топотекана гидрохлорид	2.25 мкг/мл
Винкристина сульфат	3.0 мкг/мл
Винорелбина тартрат	53.1 мкг/мл

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3-5000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3 пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 5000 пг/мл (или до 50000 пг/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Тест Elecsys ProGRP разработан с учетом следующих нижних пределов измерения:

Предел измерения холостой пробы = 2 пг/мл

Предел обнаружения = 3 пг/мл

Предел количественного определения = 7 пг/мл с общей допустимой погрешностью ≤ 30 %

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A Института клинических 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 самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с суммарной допустимой относительной погрешностью ≤ 30 %.

Линейность

Тест Elecsys ProGRP линеен в диапазоне измерений от 3-5000 пг/мл. Образцы были приготовлены в соответствии с протоколом EP6-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) путем разведения 3 образцов сыворотки крови и 3 образцов плазмы крови с помощью дилуэнта Diluent MultiAssay в несколько этапов, начиная с > 5000 пг/мл и уменьшая концентрацию до предела измерения холостой пробы.

Разведение

Образцы с концентрациями ProGRP выше диапазона измерений можно развести дилуэнт Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 500 пг/мл.

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

Исследование, проведенное в Европе и Китае с помощью теста Elecsys ProGRP на 1085 образцах, отобранных у клинически здоровых взрослых людей (607 женщин, 478 мужчин) в возрасте от 20 до 79 лет, показало представленные ниже результаты (исследование Roche № RD001525 и RD000788).

Поскольку известно, что при почечной недостаточности уровни ProGRP повышены,²⁰ в данном исследовании учитывали только пациентов с РСКФ (расчетной скоростью клубочковой фильтрации) ≥ 30, рассчитанной по формуле CKD-EPI (Сотрудничество в области эпидемиологии хронической болезни почек)²¹.

Значения ProGRP в сыворотке и плазме крови (Европа и Китай):

	ProGRP (пг/мл)			
	5-й процентиль	Медиана	95-й процентиль (95 % ДИ ^{b)})	97.5-й процентиль (95 % ДИ)
Сыворотка n = 1010	22.1	40.1	68.3 (64.2-74.4)	77.7 (74.4-86.5)
Li-гепаринизированная плазма n = 698	25.7	41.4	68.0 (63.7-74.5)	77.0 (73.0-101.1)
ЭДТА-плазма n = 844	22.8	36.4	59.5 (55.8-63.4)	67.5 (63.4-76.9)

b) ДИ = доверительный интервал

Значения ProGRP (сыворотка и плазма крови) в зависимости от региона исследования:

	ProGRP (пг/мл)			
	5-й процентиль	Медиана	95-й процентиль (95 % ДИ)	97.5-й процентиль (95 % ДИ)
Китай n = 146	28.3	42.7	65.7 (59.9-86.5)	74.4 (65.2-107.1)
Европа n = 939	21.5	39.5	66.3 (62.8-72.6)	77.7 (74.5-92.1)

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

Значения ProGRP у клинически здоровых участников и при различных доброкачественных и злокачественных заболеваниях

Процентное распределение (%) значений теста ProGRP, определенных в 4 клинических центрах в Европе и 2 клинических центрах в Китае с помощью теста Elecsys ProGRP на 2767 образцах сыворотки крови, кратко представлено в таблице ниже:

	Значения Elecsys ProGRP (пг/мл)					
	Все-го	< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Клинически здоровые						
Курящие	192	0 (0)	153 (79.7)	39 (20.3)	0 (0)	0 (0)
Курившие в прошлом	74	0 (0)	57 (77.0)	16 (21.6)	1 (1.4)	0 (0)
Никогда не курившие	618	0 (0)	474 (76.7)	136 (22.0)	8 (1.3)	0 (0)
Доброкачественные заболевания						
Доброкачественные заболевания легких	100	0 (0)	76 (76.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	0 (0)
Заболевания почек	9	0 (0)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0)
Другие доброкачественные заболевания ^{c)}	143	0 (0)	113 (79.0)	28 (19.6)	2 (1.4)	0 (0)

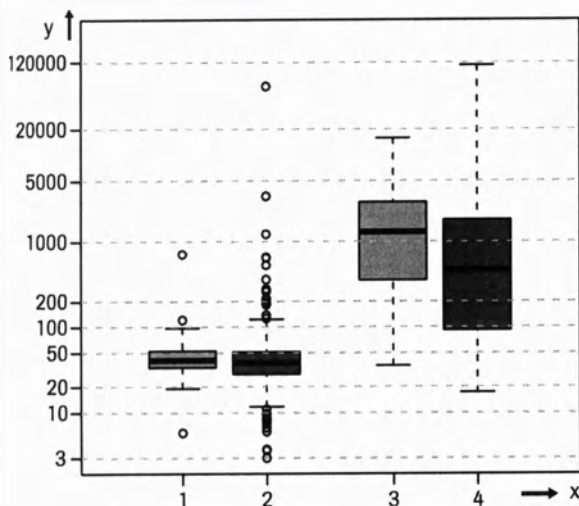
	Все-го	Значения Elecsys ProGRP (пг/мл)				
		< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Онкологические заболевания						
МРЛ	206	0 (0)	31 (15.0)	20 (9.7)	19 (9.2)	136 (66.0)
НМРЛ	853	0 (0)	619 (72.6)	209 (24.5)	12 (1.4)	13 (1.5)
Совокупность НМРЛ/МРЛ	8	0 (0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0)	4 (50.0)
Мезотелиома	28	0 (0)	25 (89.3)	3 (10.7)	0 (0)	0 (0)
Медуллярный рак щитовидной железы	15	0 (0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0)	12 (80.0)
Нейроэндокринная карцинома	22	0 (0)	9 (40.9)	5 (22.7)	3 (13.6)	5 (22.7)
Рак молочной железы	52	0 (0)	40 (76.9)	12 (23.1)	0 (0)	0 (0)
Рак яичника	36	0 (0)	25 (69.4)	9 (25.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Рак предстательной железы	31	0 (0)	18 (58.1)	9 (29.0)	4 (12.9)	0 (0)
Колоректальный рак	64	0 (0)	46 (71.9)	15 (23.4)	3 (4.7)	0 (0)
Другие злокачественные новообразования ^{d)}	115	0 (0)	86 (74.8)	25 (21.7)	4 (3.5)	0 (0)

c) Другие доброкачественные заболевания включают болезни печени, нарушение обмена веществ, аутоиммунные и воспалительные заболевания. Доброкачественные заболевания легких включают пневмонию, астму, ХОБЛ и туберкулез.

d) Другие злокачественные новообразования включают опухоли почек, печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, желудка, шейки матки и лимфомы.

Использование ProGRP для первичной дифференциальной диагностики при раке легкого

Применимость ProGRP для дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ была изучена в исследовании у 1059 пациентов в 5 центрах в Европе и Китае (206 пациентов с МРЛ и 853 пациентов с НМРЛ), а уровни ProGRP коррелировали с результатами гистологического исследования. Распределение значений показано на диаграмме и в таблице 2 x 2 ниже:



x = 1: НМРЛ, Китай (n = 105),
 2: НМРЛ, Европа (n = 748),
 3: МРЛ, Китай (n = 37),
 4: МРЛ, Европа (n = 169)
 y = ProGRP в сыворотке крови (пг/мл)

	НМРЛ	МРЛ	N
ProGRP ≤ 80.1 пг/мл	811	45	856 (80.8 %)
ProGRP > 80.1 пг/мл	42	161	203 (19.2 %)
N	853 (80.5 %)	206 (19.5 %)	1059 (100 %)

Пороговое значение для специфичности 95 % (на основе когорты НМРЛ) составило 80.1 пг/мл. Корреляция значений теста Elecsys ProGRP и стадии у 189, 853, 100 пациентов с МРЛ, НМРЛ и доброкачественным заболеванием легких соответственно показана в следующей таблице:

Клиническое состояние	N	5-й процентиль пг/мл	Медиана ProGRP пг/мл	95-й процентиль пг/мл
Стадия I-II МРЛ	11	17.9	75.9	1215
Стадия III МРЛ	66	32.9	545	3277
Стадия IV МРЛ	112	35.3	748	21410
Стадия I-IV НМРЛ	853	16.7	38.7	80.1
Доброкачественное заболевание легких	100	14.8	36.0	80.8

Чувствительность к ProGRP у пациентов с I-IV стадиями МРЛ в сравнении с НМРЛ и в сравнении с доброкачественными заболеваниями легких при заданной специфичности 95 %, а также значения площади под кривой (AUC) показаны в таблице ниже.

	Пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	AUC (95 % ДИ)
МРЛ в сравнении с НМРЛ	80.1	78.2	0.898 (0.868-0.928)

	Пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	AUC (95 % ДИ)
МРЛ в сравнении с доброкачественными заболеваниями легких	80.8	78.2	0.913 (0.882-0.943)
МРЛ в сравнении с другими злокачественными новообразованиями	191	66.0	0.864 (0.830-0.898)

Мониторинг ответа на терапию у пациентов с диагнозом МРЛ

Целесообразность использования теста Elecsys ProGRP в качестве вспомогательного средства для мониторинга ответа на терапию у пациентов с МРЛ определяли в ходе клинического исследования в 6 центрах Европы и Китая, включавшего в общей сложности 1209 образцов крови, отобранных у 314 пациентов, получавших терапию первой и второй линии (в основном двухкомпонентную химиотерапию на основе препарата платины и топотекан соответственно). Визуализацию (КТ-сканирование) проводили в соответствии с местными стандартами. Уровни ProGRP отбирали в районе каждого исследования методом диагностической визуализации. Уровни ProGRP, измеренные перед началом терапии, коррелировали с уровнями ProGRP, полученными в период максимального ответа опухоли, наблюдаемого при проведении визуализации («лучший ответ на терапию»; n = 215 пациентов).

В следующей таблице приведен обзор демографических переменных в этом анализе:

Переменная		Европа	Китай	Все центры
	N	145	70	215
Возраст	Среднее значение	62.7	61.0	62.1
	Мин/макс	36/83	27/83	27/88
Пол	Женщины	67	18	85
	Мужчины	78	52	130
Этническая принадлежность	Европеоидная раса	128	0	128
	Китайская раса	0	70	70
Курение	Курящие в настоящее время	63	40	103
	Курившие в прошлом	39	13	52
	Никогда не курившие	3	17	20
	Нет характеристик	40	0	40

Переменная		Европа	Китай	Все центры
Линия терапии при лучшем ответе	Терапия первой линии	88	57	145
	Терапия второй линии	36	7	43
	Терапия третьей линии и прочая терапия	21	6	27

Отрицательное изменение ProGRP определяли как процентное снижение уровня в период наилучшего ответа по сравнению с уровнями, измеренными перед началом терапии. В следующей таблице приведены соответствующие значения чувствительности и специфичности с использованием различных уровней порогового значения для процентного снижения уровня ProGRP. Отсутствие терапевтического ответа у пациента определяется как прогрессирование, наблюдаемое методами визуализации, в отличие от пациентов с контролем роста опухоли (пациенты с терапевтическим ответом).

Пороговое значение ^{e)} % ProGRP	Чувствительность ^{f)} %	Специфичность ^{g)} %	PPV ^{h)} %	NPV ⁱ⁾ %
-50	82.8	65.6	27.3	96.1
-60	89.7	61.8	26.8	97.5
-70	89.7	55.4	23.9	97.2
-80	93.1	48.9	22.1	97.8
-90	96.6	39.8	20.0	98.7

e) Изменение от исходного уровня до наилучшего ответа

f) Правильно выявленные пациенты без терапевтического ответа

g) Потенциальное отсутствие необходимости в проведении компьютерной томографии у пациентов с терапевтическим ответом

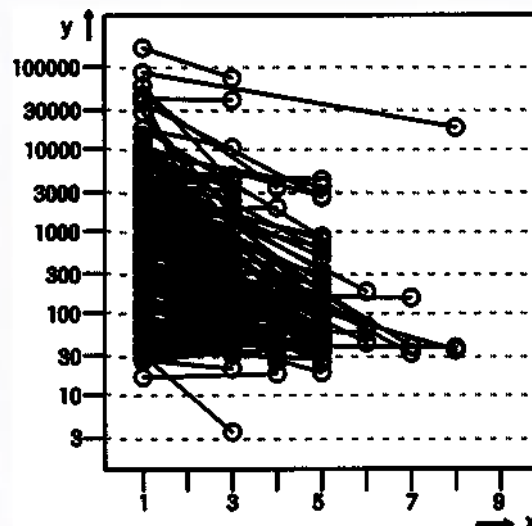
h) PPV = положительное прогностическое значение

i) NPV = отрицательное прогностическое значение

NPV и PPV основаны на распространенности пациентов с терапевтическим ответом и без него, наблюдаемых в данном клиническом исследовании.

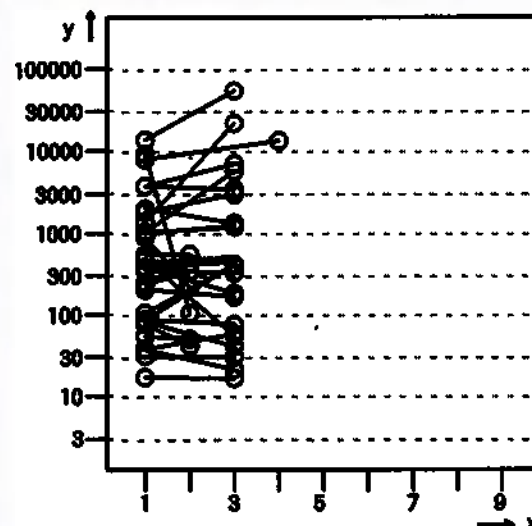
На диаграмме ниже показаны изменения уровней ProGRP, измеренных перед началом терапии, до периода максимального ответа. Серая линия представляет собой изменение среднего значения для всех включенных в исследование пациентов.

Пациенты с терапевтическим ответом, n = 186



x = визиты, y = ProGRP (пг/мл)

Пациенты без терапевтического ответа, n = 29



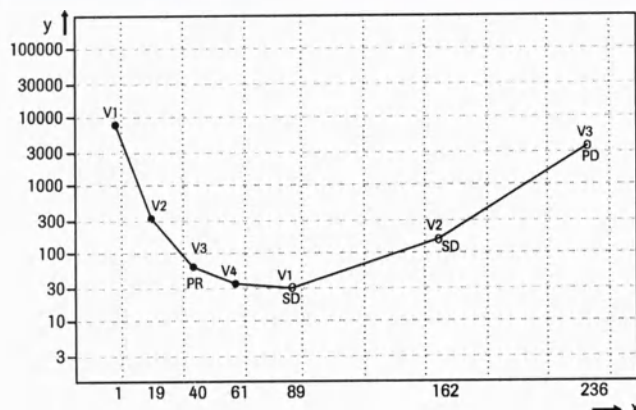
x = визиты, y = ProGRP (пг/мл)

Последующее наблюдение за пациентами, преимущественно получавшими терапию МРЛ

Целесообразность использования теста Elecsys ProGRP в качестве вспомогательного средства для последующего мониторинга после проведения химиотерапии показана на следующем примере. На графике показаны значения ProGRP у пациента в динамике на фоне терапии первой линии (режим карбоплатин/этопозид) и при последующем наблюдении.

Пациентка, 72 года

UICC (Международный союз против рака) стадия: IV, TNM (классификация злокачественных новообразований) стадия: T4_N3_M1b



x = дни, y = ProGRP (пг/мл)

V = визит, PR = частичная ремиссия, SD = стабильное заболевание, PD = прогрессирующее заболевание

* = терапия первой линии, o = последующее наблюдение

Необходимо принять во внимание следующее:

- Если результаты ProGRP не соответствуют клиническим данным, для подтверждения результата предлагается провести дополнительное тестирование.
- В диагностических целях результаты необходимо использовать совместно с другими данными, например симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т. д.
- При выдаче результата указывайте тип образца.
- Повышенные концентрации ProGRP наблюдались у пациентов с нарушением функции почек. Существует значимая корреляция между уровнем ProGRP в сыворотке крови и концентрацией креатинина в сыворотке крови у пациентов с нарушением функции почек.²⁰ Оценка уровня креатинина в сыворотке крови должна учитываться в случаях высокого уровня ProGRP, если он не соответствует клиническим данным и результатам диагностического обследования пациента.
- Уровни ProGRP, независимо от значения, не следует интерпретировать как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественного заболевания. У пациентов с подозрением на злокачественное заболевание или установленным диагнозом необходимо также учитывать другие соответствующие тесты и процедуры для диагностики и последующего ведения больного.
- Концентрация ProGRP в данном образце, определенная с помощью тестов разных производителей, может варьироваться в зависимости от различий в методах тестирования, калибровки и специфичности реагента.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Воспроизводимость определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контролей согласно протоколу EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 411					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	6.65	0.171	2.6	0.281	4.2
Плазма крови человека 2	57.8	0.574	1.0	1.41	2.4
Плазма крови человека 3	468	3.45	0.7	10.5	2.2
Плазма крови человека 4	2420	18.8	0.8	52.0	2.1
Плазма крови человека 5	4520	41.4	0.9	109	2.4
PC ^{j)} ProGRP1	35.7	0.250	0.7	1.14	3.2
PC ProGRP2	609	4.59	0.8	20.3	3.3
PC LC ^{k)} 1	61.1	0.901	1.5	2.10	3.4
PC LC2	822	7.83	1.0	13.8	1.7

j) PC = PreciControl

k) LC = рак легких

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	7.20	0.270	3.7	0.491	6.8
Плазма крови человека 2	61.0	0.577	0.9	1.83	3.0
Плазма крови человека 3	478	5.03	1.1	17.7	3.7
Плазма крови человека 4	2510	23.8	0.9	83.8	3.3
Плазма крови человека 5	4180	73.0	1.7	157	3.8
PC ProGRP1	39.4	0.457	1.2	1.62	4.1
PC ProGRP2	678	5.19	0.8	24.1	3.6
PC LC1	63.9	0.828	1.3	2.16	3.4
PC LC2	872	6.63	0.8	19.1	2.2

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys ProGRP на анализаторе cobas e 601 (y) с автоматизированным тестом ProGRP (x) наблюдались следующие корреляции:

Количество исследованных образцов K₂-ЭДТА плазмы: 166

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

y = 0.997x - 2.68

y = 1.00x - 4.83

Elecsys ProGRP

cobas®

t = 0.852

r = 0.996

Концентрации в образцах составляли от 3 до 4068 пг/мл.

При сравнении теста Elecsys ProGRP, [REF] 09007636190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys ProGRP, [REF] 06505961190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 119

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

y = 0.959x + 0.033

y = 0.930x + 7.59

t = 0.989

r = 0.999

Концентрации в образцах составляли от 4.79 до 4835 пг/мл.

Аналитическая специфичность

Специфичность теста Elecsys ProGRP рассчитана на наличие перекрестной реактивности ≤ 1 % при тестировании с гастрин-высвобождающим пептидом (GRP) в концентрации 100 нг/мл. Исследование было проведено с использованием теста Elecsys ProGRP на основании руководства, представленного в протоколе EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). В аликвоты плазмы крови человека, содержащие ProGRP в диапазоне от 34 до 107 пг/мл, был добавлен GRP в концентрации 400 нг/мл. Затем они были протестированы на ProGRP. Перекрестная реактивность GRP оказалась менее 0.01 %.⁹

!) Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от этих данных.

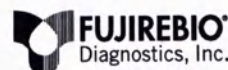
Справочная информация

- 1 Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X-y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. Clin Chim Acta 2015;438:388-395.
- 2 Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific marker in patients with small cell lung carcinoma. Cancer Res 1994;54:2136-2140.
- 3 Ischia J, Patel O, Shulkes A, et al. Gastrin-releasing peptide: Different forms, different functions. Biofactors 2009;35:69-75.
- 4 Holst JJ, Hansen M, Bork E, et al. Elevated plasma concentrations of c-flanking gastrin-releasing peptide in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1989;12:1831-1838.
- 5 Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, et al. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. Clin Chem 1995;41:537-543.
- 6 Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. Jpn J Cancer Res 1995;86:698-705.
- 7 Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) - a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res 1999;19:2673-2678.
- 8 Inaji H, Komoike Y, Motomura K, et al. Demonstration and diagnostic significance of Pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. Oncology 2000;59:122-125.
- 9 Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. Urol Oncol 2006;24:313-317.
- 10 Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: correlation with histology. Tumor Biol 2009;30:121-129.
- 11 Molina R, Augé JM, Alicarte J, et al. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. Tumor Biol 2004;25:56-61.
- 12 Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al. (eds): Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. AACR Press, Washington, 2002; pp 517-521.
- 13 Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. Clin Biochem 2004;37:505-511.

- 14 Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. Eur J Cancer 2012;48:662-671.
- 15 Korse CM, Taal BG, Bonfrer JMG, et al. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. Ann Oncol 2011;22:2625-2630.
- 16 Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res 1997;3:123-127.
- 17 Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. Cancer Res 1983;43:3932-3939.
- 18 Molina R. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. EJC MO 2009;1:25-32.
- 19 Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ, et al. Progastrin-releasing peptide: stability in plasma/serum and upper reference limit. Tumor Biol 2008;29:204-210.
- 20 Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1267-1270.
- 21 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-612.
- 22 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure 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.



Антигены и антитела ProGRP, используемые в реагентах Roche ProGRP, 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. dialog.roche.com для определения используемых символов):

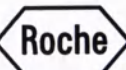
CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics



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



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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 3,00 пг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 60 пг/мл - 5000 пг/мл в пределах 85 - 115%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 - 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	900-1300
50%	2300-2700
80%	3700 -4300

pH (при 25 °C)

R1	6,90-7,10
R2	6,90-7,10
M	7.4 ± 0.05

Плотность

R1	1,017 г/см³ ± 5%
R2	1,017 г/см³ ± 5%
M	1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности - 15 месяцев. Дату производства см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических Elecsys и cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 6,5 мл, флакон с серой крышкой - R1 реагент, объем реагента во флаконе 9 мл, флакон с черной крышкой - R2 реагент, объем

реагента во флаконе 9 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм ± 10%/ 37 мм ± 10%/ 105 мм ± 10%

Толщина стенки: 0,5 мм ± 10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 97 мм ± 10% x 46 мм ± 10% x 115 мм ± 10%.

Вес: 131 г ± 10%

Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	QR-код		Вверх

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
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. Состав

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

4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических Elecsys и cobas e (Elecsys ProGRP 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.reception_dia@roche.com

Кат. номер 09007636190

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.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения, 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 проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения, 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.

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

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

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:

*Анализаторы иммунохимические и платформы модульные cobas:

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

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro)

****Используются совместно с**

«Набор калибраторов для количественного определения прогастрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (ProGRP CalSet cobas e analyzers)»,

«Набор контрольных сывороток для контроля качества количественного определения прогастрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (PreciControl ProGRP 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, 23.07.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

Elecsys ProGRP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:**

1. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических Elecsys и cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers).

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 июля 2021 года

от имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890
Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Корс К.М., Холденриедер С., Жи К-и (Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X-y) и др. "Многоцентровая оценка нового иммунотеста прогастрин-высвобождающего пептида (ProGRP) в Европе и Китае". Журнал "Протоколы клинической химии" 2015;438:388-395.
- 2 Миак И., Кодама Т., Ямагучи К. (Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K). "Про-гастрин-высвобождающий пептид (31-98) является специфическим маркером у пациентов с мелкоклеточным раком легкого". Журнал "Исследования рака" 1994;54:2136-2140.
- 3 Ишиа Д., Пейтел О., Шалкс А. (Ischia J, Patel O, Shulkes A) и др. "Гастрин-высвобождающий пептид: Различные формы, различные функции". Журнал "Биофакторы" 2009;35:69-75.
- 4 Холст Д.Д., Хэнсен М., Борк Е. (Holst JJ, Hansen M, Bork E) и др. "Повышенные концентрации плазмы с-фланкирующего гастрин-высвобождающего пептида при мелкоклеточном раке легкого". "Журнал клинической онкологии" 1989;12:1831-1838.
- 5 Аоуги К., Мияк И., Ураками К. (Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K) и др. "Ферментный иммуноанализ иммунореактивного прогастрин-высвобождающего пептида (31-98) в качестве опухолевого маркера для мелкоклеточной карциномы легкого: развитие и оценка". Журнал "Клиническая химия" 1995;41:537-543.
- 6 Ямагучи К., Аоуги К., Ураками К. (Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K) и др. "Фермент-связанный иммуносорбентный анализ прогастроин-высвобождающего пептида для пациентов с мелкоклеточным раком легких по сравнению с нейроно-специфическим измерением эналазы". "Японский журнал исследований рака" 1995;86:698-705.
- 7 Стиебер П., Диенемэнн Х., Шэлхорн А. (Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A) и др. "Прогастрин-высвобождающий пептид (ProGRP) - полезный маркер в мелкоклеточных карциномах легких". Журнал "Противораковые исследования" 1999;19:2673-2678.
- 8 Инаджи Х., Комоик И., Мотомура К. (Inaji H, Komoike Y, Motomura K) и др. "Демонстрационная и диагностическая значимость про-гастрин-высвобождающего пептида в медуллярной щитовидной карциноме". Журнал "Онкология" 2000;59:122-125.
- 9 Яши М., Тераучи Ф., Нукуи А. (Yashi M, Terauchi F, Nukui A) и др. "Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома как вариант формы рецидива рака предстательной железы: отчет о болезни и краткий обзор литературы". Журнал "Урологическая онкология" 2006;24:313-317.
- 10 Молина Р., Ауг Д.М., Бош К. (Molina R, Auge JM, Bosch X) и др. "Полезность маркеров опухоли сыворотки, включая прогастрин-высвобождающий пептид, у пациентов с раком легких: корреляция с гистологией". Журнал "Биология опухоли" 2009;30:121-129.
- 11 Молина Р., Ауг Д.М., Аликарт Д. (Molina R, Auge JM, Alicarte J) и др. "Про-гастрин-высвобождающий пептид у пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями". Журнал "Биология опухоли" 2004;25:56-61.
- 12 Стиебер П., Ямагучи К. (Stieber P, Yamaguchi K). "ProGRP позволяет диагностировать мелкоклеточный рак легких". В: Диамандиис Е.П., Фритш Х.А., Лилджа Х. (Diamandiis EP, Fritsche HA, Lilja H) и др. (ред.): "Опухолевые маркеры. Физиология, патофизиология, технологии и клинические применения". Издательство "ААСС Пресс", Вашингтон, 2002; сс. 517-521.
- 13 Молина Р., Фиелла К., Ауг Д.М. (Molina R, Filella X, Auge JM). "ProGRP: новый биомаркер мелкоклеточного рака легких". Журнал "Клиническая биохимия" 2004;37:505-511.
- 14 Корс К.М., Теэл Б.Д., Винсент А. (Korse CM, Taal BG, Vincent A) и др. "Выбор опухолевых маркеров у пациентов с нейроэндокринными опухолями зависит от гистологического класса. Маркерное исследование хромогранина А, нейронаспецифической эналазы, пептида, высвобождающего прогастрин, и фрагментов цитокератина". "Европейский журнал рака" 2012;48:662-671.

- 15 Корс К.М., Теэл Б.Д., Борфрер Д.М.Д. (Korse CM, Taal BG, Bonfrer JMG) и др. "Повышенный уровень прогастрин-высвобождающего пептида у пациентов с хорошо дифференцированными нейроэндокринными опухолями указывает на первичную опухоль в легком и предсказывает более короткую выживаемость". Журнал "Анналы онкологии" 2011;22:2625-2630.
- 16 Окусака Т., Егучи К., Касай Т. (Okusaka T, Eguchi K, Kasai T) и др. "Уровни сыворотки прогастрин-высвобождающего пептида для наблюдения за пациентами с мелкоклеточным раком легкого". Журнал "Клинические исследования рака" 1997;3:123-127.
- 17 Ямагучи К., Эйб К., Кэмея Т. (Yamaguchi K, Abe K, Kameya T) и др. "Производство и гетерогенность молекулярного размера иммунореактивного гастрин-высвобождающего пептида в фетальных и взрослых легких и первичных опухолях легких". Журнал "Исследования рака" 1983;43:3932-3939.
- 18 Молина Р. (Molina R). "ProGRP: новый биомаркер мелкоклеточного рака легких". "Европейский журнал клинической и медицинской онкологии" (EJCMO) 2009;1:25-32.
- 19 Нордлунд М.С., Бжернер Д., Варрен Д.Д. (Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ) и др. "Прогастрин-высвобождающий пептид: стабильность в плазме / сыворотке и верхний референсный предел". Журнал "Биология опухоли" 2008;29:204-210.
- 20 Камута К., Учида М., Такеучи И (Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y) и др. "Увеличение концентрации сыворотки прогастроин-высвобождающего пептида у пациентов с почечной дисфункцией". Журнал "Нефрология. Диализ. Трансплантация" 1996;11:1267-1270.
- 21 Левей А.С., Стивенс Л.А., Шмид К.Х. (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH) и др. "Новое уравнение оценки скорости клубочковой фильтрации". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2009;150:604-612.
- 22 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна _____



Российская Федерация
Город Москва
Третьего августа две тысячи двадцать первого года

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

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 34 - 500

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 19 (девятнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко





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 23.07.2021



Claudia Seeler

Notarin in Mannheim

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

Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers).

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

РАЗРАБОТЧИК:

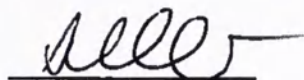
**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 July 2021

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

REF

09007895500

C

09007895500

Σ

100

SYSTEM

Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
PROGRP	10108

Обратите внимание:

Значение ProGRP, 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 ProGRP. Показатели ProGRP, 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 ProGRP был изменен, то значения ProGRP, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения ProGRP в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест используется для дифференциальной диагностики рака легкого¹ и ведения пациентов с метастатическим раком легкого в сочетании с другими клиническими методами. Результаты следует интерпретировать в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными клиническими руководствами по ведению пациентов.

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

Теоретическое обоснование

Гастрин-высвобождающий пептид (GRP) является важной регуляторной молекулой, которая участвует в ряде физиологических и патологических процессов в организме человека. Это гормон желудочно-кишечного тракта и аналог бомбесина амфибий у млекопитающих, первоначально выделенный из желудка свиньи² и широко распространенный в нервной системе млекопитающих, а также в желудочно-кишечном и легочном трактах.³ Его пропрепропептид, состоящий из 148 аминокислот, после расщепления сигнального пептида подвергается дальнейшей обработке для получения GRP из 27 аминокислот и ProGRP из 68 аминокислот. Из-за его короткого периода полувыведения продолжительностью 2 минуты невозможно измерить уровень GRP в крови.⁴ Поэтому был разработан тест для измерения ProGRP (31-06), карбокси-концевой области, общей для трех типов вариантов сплайсинга ProGRP человека, и было доказано, что уровень ProGRP в сыворотке крови (31-06) служит надежным биомаркером у пациентов с метастатическим раком легкого (МПЛ).^{2,4,6,7} Тест ElecSys ProGRP используется для измерения уровня ProGRP (31-06) в плазме и сыворотке крови.

ProGRP и нейронспецифическая енолаза (NSE) представляют собой две молекулы, которые связываются с нейроэндокринными тканями и опухолями. Повышенные уровни ProGRP были зарегистрированы при нескольких типах нейроэндокринных опухолей, включая метастатический рак легкого, карциномы, недифференцированный крупноклеточный рак легкого с нейроэндокринными признаками, мултицентрическую карциному щитовидной железы,⁸ другие нейроэндокринные злокачественные новообразования,⁹ а также в подгруппе андроген-независимого рака предстательной железы с нейроэндокринными признаками.⁹

ProGRP при доброкачественных заболеваниях:

Согласно литературным источникам, нормальной считается концентрация ProGRP в сыворотке крови от 2 до 50 пг/мл.¹⁰ Однако в исследовании у пациентов с доброкачественными заболеваниями (за исключением почечной недостаточности), включая заболевания печени, аномальные уровни ProGRP в сыворотке крови > 50 пг/мл были выявлены у 2,5 % пациентов. Все уровни были < 80 пг/мл. Почечная недостаточность была единственной причиной значительного

повышения уровня этого биомаркера.¹¹ Повышенные уровни ProGRP являются высокоспецифичными для МПЛ; ProGRP был признан наиболее чувствительным биомаркером для определения МПЛ, чем для определения доброкачественных заболеваний легкого.¹² Клиническое исследование, проведенное с помощью теста ElecSys ProGRP (более подробно описано в разделе «Ожидаемые значения»), подтвердило высокую специфичность теста для определения МПЛ при проведении дифференциальной диагностики.

ProGRP при раке легкого:

ProGRP был признан специфичным для определения МПЛ биомаркером, но его аномальные уровни также могут быть выявлены в небольшой подгруппе пациентов с метастатическим раком легкого (НМПЛ). Эти концентрации значительно ниже, чем уровни ProGRP в сыворотке крови, обнаруженные у пациентов с МПЛ.⁷ Уровни ProGRP в сыворотке крови коррелируют со стадией опухоли.¹⁰

ProGRP в дифференциальной диагностике рака легкого:

Высокие уровни ProGRP (> 120 пг/мл), выявленные у пациентов с раком легкого (без признаков почечной недостаточности), указывают на высокую вероятность развития МПЛ.¹³

ProGRP при злокачественных новообразованиях, отличных от рака легкого:

Повышенные уровни ProGRP в сыворотке крови в основном выявляют у пациентов с МПЛ или нейроэндокринными опухолями.¹⁴ Повышенный уровень ProGRP у пациентов с высоко дифференцированными нейроэндокринными опухолями указывает на первичную опухоль в легком и является фактором неблагоприятного прогноза.¹⁵

Незначительно повышенные уровни ProGRP в сыворотке крови были выявлены у пациентов с другими злокачественными новообразованиями без признаков почечной недостаточности, но в 99,7 % случаев уровень составлял < 100 пг/мл. При использовании порогового значения, равного 150 пг/мл, в качестве одного из критериев, ProGRP прогнозирует МПЛ с чувствительностью 72,5 %.¹¹

ProGRP для мониторинга пациентов с МПЛ:

Несколько исследователей сообщили, что ProGRP эффективен для мониторинга эффективности терапии пациентов с МПЛ и для выявления рецидивов заболеваний.^{16,17} Клиническое исследование с использованием теста ElecSys ProGRP (более подробно описано в разделе «Ожидаемые значения») подтвердило пользу этого биомаркера для мониторинга эффективности терапии и последующего наблюдения при различных режимах лечения.

ProGRP предлагается использовать в качестве биомаркера выбора при МПЛ. Это подтверждается:

- чувствительностью ProGRP при МПЛ, а также его специфичностью при других злокачественных новообразованиях;
- нормальными значениями, наблюдаемыми при большинстве заболеваний, исключая почечную недостаточность;
- отсутствием ложноположительных результатов, возникающих при гемоллизе, в дополнение к повышенной различимости между нормальным диапазоном и уровнями, наблюдаемыми у пациентов с МПЛ.

NSE может быть дополнительным биомаркером при МПЛ, а сочетание NSE и ProGRP приводит к повышению точности постановки гистопатологического диагноза, прогноза и последующего наблюдения.¹⁸

ProGRP повышен на ранней стадии МПЛ. Однако, поскольку заболеваемость МПЛ в общей популяции низкая, тест ElecSys ProGRP не рекомендуется в качестве метода скрининга в общей популяции.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 18 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к ProGRP, и специфичное к ProGRP моноклональное антитело, меченное рутением комплексом¹⁹, 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) Три(2,2'-бипиридин)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как PROGRP.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1** Анти-ProGRP-Ат-биотин, 1 флакон, 9.5 мл:
Биотинилированное моноклональное анти-ProGRP антитело (мышинное) 3.5 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.0;
консервант.
- R2** Анти-ProGRP-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 9.5 мл:
Моноклональное анти-ProGRP антитело (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

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

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

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

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

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

Сбор и подготовка материала для исследования

ProGRP может расщепляться в сыворотке крови с помощью эндогенных протеаз, которые образуются в процессе свертывания крови. Поэтому ProGRP считается более стабильным в плазме, чем в сыворотке крови. Образцы плазмы крови являются предпочтительным материалом согласно литературным источникам.¹⁹ Однако для проведения теста Elecsys ProGRP можно использовать сыворотку

крови, поскольку антитела в данном тесте связываются с участком, менее подверженным расщеплению протеазами.¹

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

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

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Для сбора плазмы крови можно использовать пробирки с Li-гепарином и разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность: 9 часов при 20-25 °C, 72 часа при 2-8 °C, 12 недель при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 2 раз.

(Критерии приемлемости: для сыворотки и плазмы крови:

< 60 пг/мл ± 6 пг/мл, > 60 пг/мл ± 10 %. Кроме того, для сыворотки крови до 10 % образцов: < 60 пг/мл ± 18 пг/мл > 60 пг/мл ± 30 %.)

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты — рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 06505970190, ProGRP CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 06505988190, PreciControl ProGRP, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 07360070190, PreciControl Lung Cancer, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 07299010190, Универсальный разбавитель Diluent MultiAssay, 45.2 мл для разведения образцов
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e 801

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 чашек для ProCell II M и CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 адаптера для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока (Liquid Flow Cleaning Detection Unit)
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 адаптер для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки (Liquid Flow Cleaning PreWash Unit)

Elecsys ProGRP

cobas®

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно теста ARCHITECT ProGRP производства Abbott Diagnostics.

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

Частота калибровки: Калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего набора реагента (т. е. кассеты **cobas e** rack, которая находилась на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** rack на анализаторе
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Lung Cancer или PreciControl ProGRP.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию анализата в каждом образце в пг/мл.

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
Альбумин	≤ 200 г/л
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл

Вещество	Испытанная концентрация
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 540 МЕ/мл
IgG	≤ 17 г/л
IgA	≤ 10 г/л
IgM	≤ 2.9 г/л

Критерий: для концентраций 3-60 пг/мл отклонение составляет ≤ 6 пг/мл. Для концентраций > 60 пг/мл отклонение составляет ≤ 10 %.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях ProGRP до 100000 пг/мл.

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

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

Отдельные лекарственные вещества

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация
Авастин	750 мкг/мл
Карбоплатин	600 мкг/мл
Цисплатин	180 мкг/мл
Циклофосфамид	500 мкг/мл
Дексаметазон	20 мкг/мл
Доцетаксел	112.5 мкг/мл
Доксорубин	72 мкг/мл
Эпозтин	25 мЕ/л
Эрлотиниб	150 мкг/мл
Этопозид	300 мкг/мл
Гефитиниб	250 мкг/мл
Гемцитабин гидрохлорид	1500 мкг/мл
Ифосфамид	2400 мкг/мл
Ломустин	172.5 мкг/мл
Метотрексат	1000 мкг/мл
Метоклопрамид	7.5 мкг/мл
Нейпоген	0.9 мкг/мл
Паклитаксел	330 мкг/мл
Топотекан гидрохлорид	2.25 мкг/мл
Винкристин сульфат	3.0 мкг/мл
Винорелбин тартрат	53.1 мкг/мл

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3-5000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 3 пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 5000 пг/мл (или до 50000 пг/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Elecsys ProGRP

cobas®

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 2 пг/мл

Предел обнаружения = 3 пг/мл

Предел количественного определения = 9 пг/мл

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

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

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

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

Разведение

Образцы с концентрациями ProGRP выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 500 пг/мл.

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

Исследование, проведенное в Европе и Китае с помощью теста Elecsys ProGRP на 1085 образцах, отобранных у клинически здоровых взрослых людей (607 женщин, 478 мужчин) в возрасте от 20 до 79 лет, показало представленные ниже результаты (исследование Roche № RD001525 и RD000788).

Поскольку известно, что при почечной недостаточности уровни ProGRP повышены,²⁰ в данном исследовании учитывали только пациентов с РСКФ (расчетной скоростью клубочковой фильтрации) ≥ 30 , рассчитанной по формуле CKD-EPI (Сотрудничество в области эпидемиологии хронической болезни почек)²¹.

Значения ProGRP в сыворотке и плазме крови (Европа и Китай):

	ProGRP (пг/мл)			
	5-й процентиль	Медиана	95-й процентиль (95 % ДИ ^{b)})	97.5-й процентиль (95 % ДИ)
Сыворотка $n = 1010$	22.1	40.1	68.3 (64.2-74.4)	77.7 (74.4-86.5)
Li-гепаринизированная плазма $n = 698$	25.7	41.4	68.0 (63.7-74.5)	77.0 (73.0-101.1)
ЭДТА-плазма $n = 844$	22.8	36.4	59.5 (55.8-63.4)	67.5 (63.4-76.9)

b) ДИ = доверительный интервал

Значения ProGRP (сыворотка и плазма крови) в зависимости от региона исследования:

	ProGRP (пг/мл)			
	5-й процентиль	Медиана	95-й процентиль (95 % ДИ)	97.5-й процентиль (95 % ДИ)
Китай $n = 146$	28.3	42.7	65.7 (59.9-86.5)	74.4 (65.2-107.1)
Европа $n = 939$	21.5	39.5	66.3 (62.8-72.6)	77.7 (74.5-92.1)

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

Значения ProGRP у клинически здоровых участников и при различных доброкачественных и злокачественных заболеваниях

Процентное распределение (%) значений теста ProGRP, определенных в 4 клинических центрах в Европе и 2 клинических центрах в Китае с помощью теста Elecsys ProGRP на 2767 образцах сыворотки крови, кратко представлено в таблице ниже:

	Все-го	Значения Elecsys ProGRP (пг/мл)				
		< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Клинически здоровые						
Курящие	192	0 (0)	153 (79.7)	39 (20.3)	0 (0)	0 (0)
Курившие в прошлом	74	0 (0)	57 (77.0)	16 (21.6)	1 (1.4)	0 (0)
Никогда не курившие	618	0 (0)	474 (76.7)	136 (22.0)	8 (1.3)	0 (0)
Доброкачественные заболевания ^{c)}						
Доброкачественные заболевания легких	100	0 (0)	76 (76.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	0 (0)
Заболевания почек	9	0 (0)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0)
Другие доброкачественные заболевания	143	0 (0)	113 (79.0)	28 (19.6)	2 (1.4)	0 (0)
Онкологические заболевания						
МРП	206	0 (0)	31 (15.0)	20 (9.7)	19 (9.2)	136 (66.0)
НМРП	853	0 (0)	619 (72.6)	209 (24.5)	12 (1.4)	13 (1.5)
Совокупность НМРП/МРП	8	0 (0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0)	4 (50.0)
Мезотелиома	28	0 (0)	25 (89.3)	3 (10.7)	0 (0)	0 (0)
Медуллярный рак щитовидной железы	15	0 (0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0)	12 (80.0)

	Все-го	Значения Elecsys ProGRP (пг/мл)				
		< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Нейроэндокринная карцинома	22	0 (0)	9 (40.9)	5 (22.7)	3 (13.6)	5 (22.7)
Рак молочной железы	52	0 (0)	40 (76.9)	12 (23.1)	0 (0)	0 (0)
Рак яичника	36	0 (0)	25 (69.4)	9 (25.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Рак предстательной железы	31	0 (0)	18 (58.1)	9 (29.0)	4 (12.9)	0 (0)
Колоректальный рак	64	0 (0)	46 (71.9)	15 (23.4)	3 (4.7)	0 (0)
Другие злокачественные новообразования ^{c)}	115	0 (0)	86 (74.8)	25 (21.7)	4 (3.5)	0 (0)

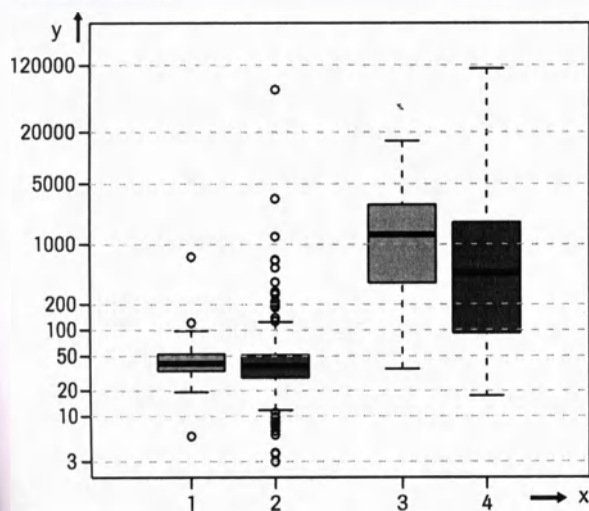
c) Другие доброкачественные заболевания включают болезни печени, нарушение обмена веществ, аутоиммунные и воспалительные заболевания. Доброкачественные заболевания легких включают пневмонию, астму, ХОБЛ и туберкулез.

d) Другие злокачественные новообразования включают опухоли почек, печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, желудка, шейки матки и лимфому.

Использование ProGRP для первичной дифференциальной

диагностики при раке легкого

Применимость ProGRP для дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ была изучена в исследовании у 1059 пациентов в 5 центрах в Европе и Китае (206 пациентов с МРЛ и 853 пациентов с НМРЛ), а уровни ProGRP коррелировали с результатами гистологического исследования. Распределение значений показано на диаграмме и в таблице 2 x 2 ниже:



x = 1: НМРЛ, Китай (n = 105),

2: НМРЛ, Европа (n = 748),

3: МРЛ, Китай (n = 37),

4: МРЛ, Европа (n = 169)

y = ProGRP в сыворотке крови (пг/мл)

	НМРЛ	МРЛ	N
ProGRP ≤ 80.1 пг/мл	811	45	856 (80.8 %)

	НМРЛ	МРЛ	N
ProGRP > 80.1 пг/мл	42	161	203 (19.2 %)
N	853 (80.5 %)	206 (19.5 %)	1059 (100 %)

Пороговое значение для специфичности 95 % (на основе когорты НМРЛ) составило 80.1 пг/мл. Корреляция значений Elecsys ProGRP и стадии у 189, 853, 100 пациентов с МРЛ, НМРЛ и доброкачественным заболеванием легких, соответственно, показана в следующей таблице:

Клиническое состояние	N	5-й процентиль пг/мл	Медиана ProGRP пг/мл	95-й процентиль пг/мл
Стадия I-II МРЛ	11	17.9	75.9	1215
Стадия III МРЛ	66	32.9	545	3277
Стадия IV МРЛ	112	35.3	748	21410
Стадия I-IV НМРЛ	853	16.7	38.7	80.1
Доброкачественное заболевание легких	100	14.8	36.0	80.8

Чувствительность к ProGRP у пациентов со стадиями I-IV МРЛ в сравнении с НМРЛ и в сравнении с доброкачественными заболеваниями легких при заданной специфичности 95 %, а также значения площади под кривой (AUC) показаны в таблице ниже.

	Пороговое значение пг/мл	Чувствительность %	AUC (95 % ДИ)
МРЛ в сравнении с НМРЛ	80.1	78.2	0.898 (0.868-0.928)
МРЛ в сравнении с доброкачественными заболеваниями легких	80.8	78.2	0.913 (0.882-0.943)
МРЛ в сравнении с другими злокачественными новообразованиями	191	66.0	0.864 (0.830-0.898)

Мониторинг ответа на терапию у пациентов с диагнозом МРЛ

Целесообразность использования теста Elecsys ProGRP в качестве вспомогательного средства для мониторинга ответа на терапию у пациентов с МРЛ определяли в ходе клинического исследования в 6 центрах Европы и Китая, включавшего в общей сложности 1209 образцов крови, отобранных у 314 пациентов, получавших терапию первой и второй линии (в основном двухкомпонентную химиотерапию на основе препарата платины и топотекан соответственно). Визуализацию (КТ-сканирование) проводили в соответствии с местными стандартами. Уровни ProGRP отбирали в районе каждого исследования методом диагностической визуализации. Уровни ProGRP, измеренные перед началом терапии, коррелировали с уровнями ProGRP, полученными в период максимального ответа опухоли, наблюдаемого при проведении визуализации («лучший ответ на терапию»; n = 215 пациентов).

В следующей таблице приведен обзор демографических переменных в этом анализе:

Переменная		Европа	Китай	Все центры
	N	145	70	215
Возраст	Среднее значение	62.7	61.0	62.1
	Мин/макс	36/83	27/83	27/38
Пол	Женщины	67	18	85
	Мужчины	78	52	130
Этническая принадлежность	Европеоидная раса	128	0	128
	Китайская раса	0	70	70
Курение	Курящие в настоящее время	63	40	103
	Курившие в прошлом	39	13	52
	Никогда не курившие	3	17	20
	Нет характеристик	40	0	40
Линия терапии при лучшем ответе	Терапия первой линии	88	57	145
	Терапия второй линии	36	7	43
	Терапия третьей линии и прочая терапия	21	6	27

Отрицательное изменение ProGRP определяли как процентное снижение уровня в период наилучшего ответа по сравнению с уровнями, измеренными перед началом терапии. В следующей таблице приведены соответствующие значения чувствительности и специфичности с использованием различных уровней порогового значения для процентного снижения уровня ProGRP. Отсутствие ответа определяется как прогрессирование, наблюдаемое при визуализации, в отличие от пациентов с контролем опухоли («пациенты с терапевтическим ответом»).

Пороговое значение ^{e)} % ProGRP	Чувствительность ^{f)} %	Специфичность ^{g)} %	PPV ^{h)} %	NPV ⁱ⁾ %
-50	82.8	65.6	27.3	96.1
-60	89.7	61.8	26.8	97.5
-70	89.7	55.4	23.9	97.2
-80	93.1	48.9	22.1	97.8
-90	96.6	39.8	20.0	98.7

e) Изменение от исходного уровня до наилучшего ответа

f) Правильно выявленные пациенты без терапевтического ответа

g) Потенциальное отсутствие необходимости в проведении компьютерной томографии у пациентов с терапевтическим ответом

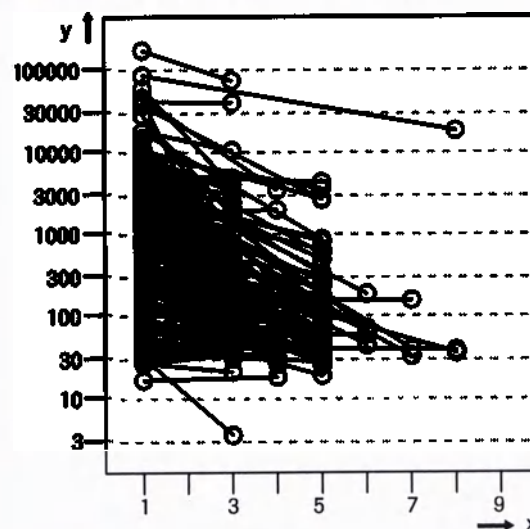
h) PPV = положительное прогностическое значение

i) NPV = отрицательное прогностическое значение

NPV и PPV основаны на распространенности пациентов с терапевтическим ответом и без него, наблюдаемых в данном клиническом исследовании.

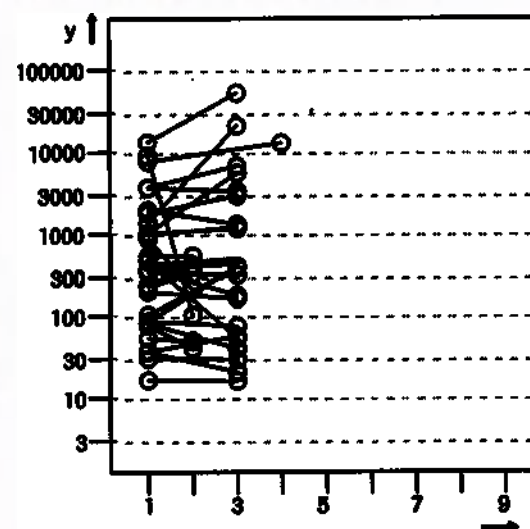
На диаграмме ниже показаны изменения уровней ProGRP, измеренных перед началом терапии, до периода максимального ответа. Серая линия представляет собой изменение среднего значения для всех включенных в исследование пациентов.

Пациенты с терапевтическим ответом, n = 186



x = визиты, y = ProGRP (пг/мл)

Пациенты без терапевтического ответа, n = 29

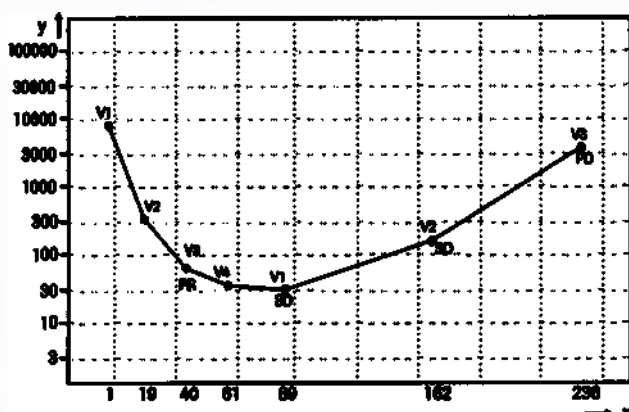


x = визиты, y = ProGRP (пг/мл)

Последующее наблюдение за пациентами, преимущественно получавшими терапию МРЛ

Целесообразность использования теста Elecsys ProGRP в качестве вспомогательного средства для последующего мониторинга после проведения химиотерапии показана на следующем примере. На графике показаны значения ProGRP у пациента в динамике на фоне терапии первой линии (режим карбоплатин/этопозид) и при последующем наблюдении.

Пациентка, 72 года
UICC (Международный союз против рака) стадия: IV, TNM
(классификация злокачественных новообразований)
стадия: T4_N3_M1b



x = дни, y = ProGRP (пг/мл)

V = визит, PR = частичная ремиссия, SD = стабильное заболевание, PD = прогрессирующее заболевание

* = терапия первой линии, o = последующее наблюдение

Необходимо принять во внимание следующее:

- Если результаты ProGRP не соответствуют клиническим данным, для подтверждения результата предлагается провести дополнительное тестирование.
- В диагностических целях результаты необходимо использовать совместно с другими данными, например симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т. д.
- При выдаче результата указывайте тип образца.
- Повышенные концентрации ProGRP наблюдались у пациентов с нарушением функции почек. Существует значимая корреляция между уровнем ProGRP в сыворотке крови и концентрацией креатинина в сыворотке крови у пациентов с нарушением функции почек.²⁰ Оценка уровня креатинина в сыворотке крови должна учитываться в случаях высокого уровня ProGRP, если он не соответствует клиническим данным и результатам диагностического обследования пациента.
- Уровни ProGRP, независимо от значения, не следует интерпретировать как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественного заболевания. У пациентов с подозрением на злокачественное заболевание или установленным диагнозом необходимо также учитывать другие соответствующие тесты и процедуры для диагностики и последующего ведения больного.
- Концентрация ProGRP в данном образце, определенная с помощью тестов разных производителей, может варьироваться в зависимости от различий в методах тестирования, калибровки и специфичности реагента.

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 и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	6.74	0.292	4.3	0.334	5.0
Плазма крови человека 2	9.35	0.417	4.5	0.447	4.8
Плазма крови человека 3	72.1	1.12	1.6	1.40	1.9
Плазма крови человека 4	2504	38.8	1.6	47.6	1.9
Плазма крови человека 5	4834	51.0	1.1	88.2	1.8
PC ¹⁾ ProGRP1	46.3	0.447	1.0	0.634	1.4
PC ProGRP2	796	8.18	1.0	10.2	1.3
PC Lung Cancer1	64.3	0.662	1.0	1.10	1.7
PC Lung Cancer2	862	9.07	1.1	10.6	1.2

1) PC = PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys ProGRP, [REF] 07027702190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys ProGRP, [REF] 06505961190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 135

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

$$y = 0.977x + 0.170$$

$$y = 0.955x + 10.5$$

$$r = 0.987$$

$$r = 1.000$$

Концентрации в образцах составляли от 4.58 до 4992 пг/мл.

При сравнении теста Elecsys ProGRP, [REF] 09007695190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys ProGRP, [REF] 07027702190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 121

Регрессия Пассинга — Баблока²² Линейная регрессия

$$y = 0.996x + 0.951$$

$$y = 0.970x + 5.75$$

$$r = 0.986$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 4.45 до 4710 пг/мл.

Аналитическая специфичность

Специфичность теста Elecsys ProGRP рассчитана на наличие перекрестной реактивности $\leq 1\%$ при тестировании с гастрин-высвобождающим пептидом (GRP) в концентрации 100 нг/мл. Исследование было проведено с использованием теста Elecsys ProGRP на основании руководства, представленного в протоколе EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). В аликвоты плазмы крови человека, содержащие ProGRP в диапазоне от 34 до 107 пг/мл, был добавлен GRP в концентрации 400 нг/мл. Затем они были протестированы на ProGRP. Перекрестная реактивность GRP оказалась менее 0.01 %.¹⁾

1) Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от этих данных.

Elecsys ProGRP

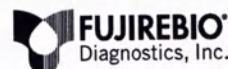
cobas®

Список литературы

- Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X-y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. Clin Chim Acta 2015;438:388-395.
- Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific marker in patients with small cell lung carcinoma. Cancer Res 1994;54:2136-2140.
- Ischia J, Patel O, Shulkes A, et al. Gastrin-releasing peptide: Different forms, different functions. Biofactors 2009;35:69-75.
- Holst JJ, Hansen M, Bork E, et al. Elevated plasma concentrations of c-flanking gastrin-releasing peptide in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1989;12:1831-1838.
- Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, et al. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. Clin Chem 1995;41:537-543.
- Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. Jpn J Cancer Res 1995;86:698-705.
- Stieber P, Dienemann H, Schalthorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) - a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res 1999;19:2673-2678.
- Inaji H, Komolke Y, Motomura K, et al. Demonstration and diagnostic significance of Pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. Oncology 2000;59:122-125.
- Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. Urol Oncol 2006;24:313-317.
- Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: correlation with histology. Tumor Biol 2009;30:121-129.
- Molina R, Augé JM, Alicarte J, et al. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. Tumor Biol 2004;25:56-61.
- Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al. (eds): Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. AACR Press, Washington, 2002; pp 517-521.
- Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. Clin Biochem 2004;37:505-511.
- Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. Eur J Cancer 2012;48:662-671.
- Korse CM, Taal BG, Bonfrer JMG, et al. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. Ann Oncol 2011;22:2625-2630.
- Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res 1997;3:123-127.
- Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. Cancer Res 1983;43:3932-3939.
- Molina R. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. EJCMO 2009;1:25-32.
- Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ, et al. Progastrin-releasing peptide: stability in plasma/serum and upper reference limit. Tumor Biol 2008;29:204-210.
- Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1267-1270.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-612.
- 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.



Антигены и антитела ProGRP, используемые в реагентах Roche ProGRP, 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. dialog.roche.com для определения используемых символов):

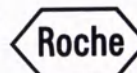
CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2020, Roche Diagnostics



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



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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 3,00 пг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 60 пг/мл - 5000 пг/мл в пределах 85 - 115%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 - 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	900-1300
50%	2300-2700
80%	3700 -4300

pH (при 25 °C)

R1	6,90-7,10
R2	6,90-7,10
M	7.4 ± 0.05

Плотность

R1	1,017 г/см³ ± 5%
R2	1,017 г/см³ ± 5%
M	1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности - 15 месяцев. Дату производства см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с серой крышкой - R1 реагент, объем реагента во флаконе 9,5 мл, флакон с черной крышкой - R2 реагент, объем

реагента во флаконе 9,5 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Размеры (длина/ширина/высота): 78 мм ± 10%/ 22 мм ± 10%/ 110 мм ± 10%

Толщина стенки: 0,75 мм ± 10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 96 мм ± 10% x 35 мм ± 10% x 115 мм ± 10%.

Вес: 103 г ± 10%

Маркировка

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	QR-код		Вверх

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
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. Состав

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

4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP 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.reception_dia@roche.com

Кат. номер 09007695190

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.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения, 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 проагстрин рилизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения, 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.

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

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

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:

*Анализаторы иммунохимические и платформы модульные cobas:

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478.

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

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601).

****Используются совместно с**

«Набор калибраторов для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (ProGRP CalSet cobas e analyzers)»,

«Набор контрольных сывороток для контроля качества количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов иммунохимических и платформ модульных cobas (PreciControl ProGRP 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, 23.07.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

Elecsys ProGRP

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения прогастрин релизинг пептида (ProGRP) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys ProGRP cobas e analyzers).

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 июля 2021 года

от имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Корс К.М., Холденриедер С., Жи К-и (Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X-y) и др. "Многоцентровая оценка нового иммунотеста прогастрин-высвобождающего пептида (ProGRP) в Европе и Китае". Журнал "Протоколы клинической химии" 2015;438:388-395.
- 2 Миак И., Кодама Т., Ямагучи К. (Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K). "Про-гастрин-высвобождающий пептид (31-98) является специфическим маркером у пациентов с мелкоклеточным раком легкого". Журнал "Исследования рака" 1994;54:2136-2140.
- 3 Ишиа Д., Пейтел О., Шалкс А. (Ischia J, Patel O, Shulkes A) и др. "Гастрин-высвобождающий пептид: Различные формы, различные функции". Журнал "Биофакторы" 2009;35:69-75.
- 4 Холст Д.Д., Хэнсен М., Борк Е. (Holst JJ, Hansen M, Bork E) и др. "Повышенные концентрации плазмы с-фланкирующего гастрин-высвобождающего пептида при мелкоклеточном раке легкого". "Журнал клинической онкологии" 1989;12:1831-1838.
- 5 Аоуги К., Мияк И., Ураками К. (Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K) и др. "Ферментный иммуноанализ иммунореактивного прогастрин-высвобождающего пептида (31-98) в качестве опухолевого маркера для мелкоклеточной карциномы легкого: развитие и оценка". Журнал "Клиническая химия" 1995;41:537-543.
- 6 Ямагучи К., Аоуги К., Ураками К. (Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K) и др. "Фермент-связанный иммуносорбентный анализ прогастроин-высвобождающего пептида для пациентов с мелкоклеточным раком легких по сравнению с нейроно-специфическим измерением эналазы". "Японский журнал исследований рака" 1995;86:698-705.
- 7 Стиебер П., Диенемэнн Х., Шэлхорн А. (Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A) и др. "Прогастрин-высвобождающий пептид (ProGRP) - полезный маркер в мелкоклеточных карциномах легких". Журнал "Противораковые исследования" 1999;19:2673-2678.
- 8 Инаджи Х., Комоик И., Мотомура К. (Inaji H, Komoike Y, Motomura K) и др. "Демонстрационная и диагностическая значимость про-гастрин-высвобождающего пептида в медуллярной щитовидной карциноме". Журнал "Онкология" 2000;59:122-125.
- 9 Яши М., Тераучи Ф., Нукуи А. (Yashi M, Terauchi F, Nukui A) и др. "Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома как вариант формы рецидива рака предстательной железы: отчет о болезни и краткий обзор литературы". Журнал "Урологическая онкология" 2006;24:313-317.
- 10 Молина Р., Ауг Д.М., Бош К. (Molina R, Auge JM, Bosch X) и др. "Полезность маркеров опухоли сыворотки, включая прогастрин-высвобождающий пептид, у пациентов с раком легких: корреляция с гистологией". Журнал "Биология опухоли" 2009;30:121-129.
- 11 Молина Р., Ауг Д.М., Аликарт Д. (Molina R, Auge JM, Alicarte J) и др. "Про-гастрин-высвобождающий пептид у пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями". Журнал "Биология опухоли" 2004;25:56-61.
- 12 Стиебер П., Ямагучи К. (Stieber P, Yamaguchi K). "ProGRP позволяет диагностировать мелкоклеточный рак легких". В: Диамандиис Е.П., Фритш Х.А., Лилджа Х. (Diamandiis EP, Fritsche HA, Lilja H) и др. (ред.): "Опухолевые маркеры. Физиология, патофизиология, технологии и клинические применения". Издательство "ААСС Пресс", Вашингтон, 2002; сс. 517-521.
- 13 Молина Р., Фиелла К., Ауг Д.М. (Molina R, Filella X, Auge JM). "ProGRP: новый биомаркер мелкоклеточного рака легких". Журнал "Клиническая биохимия" 2004;37:505-511.
- 14 Корс К.М., Теэл Б.Д., Винсент А. (Korse CM, Taal BG, Vincent A) и др. "Выбор опухолевых маркеров у пациентов с нейроэндокринными опухолями зависит от гистологического класса. Маркерное исследование хромогранина А, нейронаспецифической эналазы, пептида, высвобождающего прогастрин, и фрагментов цитокератина". "Европейский журнал рака" 2012;48:662-671.

- 15 Корс К.М., Тезл Б.Д., Борфрер Д.М.Д. (Korse CM, Taal BG, Bonfrer JMG) и др. "Повышенный уровень прогастрин-высвобождающего пептида у пациентов с хорошо дифференцированными нейроэндокринными опухолями указывает на первичную опухоль в легком и предсказывает более короткую выживаемость". Журнал "Анналы онкологии" 2011;22:2625-2630.
- 16 Окусака Т., Егучи К., Касай Т. (Okusaka T, Eguchi K, Kasai T) и др. "Уровни сыворотки прогастрин-высвобождающего пептида для наблюдения за пациентами с мелкоклеточным раком легкого". Журнал "Клинические исследования рака" 1997;3:123-127.
- 17 Ямагучи К., Эйб К., Кэмея Т. (Yamaguchi K, Abe K, Kameya T) и др. "Производство и гетерогенность молекулярного размера иммунореактивного гастрин-высвобождающего пептида в фетальных и взрослых легких и первичных опухолях легких". Журнал "Исследования рака" 1983;43:3932-3939.
- 18 Молина Р. (Molina R). "ProGRP: новый биомаркер мелкоклеточного рака легких". "Европейский журнал клинической и медицинской онкологии" (EJCMO) 2009;1:25-32.
- 19 Нордлунд М.С., Бжернер Д., Варрен Д.Д. (Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ) и др. "Прогастрин-высвобождающий пептид: стабильность в плазме / сыворотке и верхний референсный предел". Журнал "Биология опухоли" 2008;29:204-210.
- 20 Камута К., Учида М., Такеучи И (Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y) и др. "Увеличение концентрации сыворотки прогастроин-высвобождающего пептида у пациентов с почечной дисфункцией". Журнал "Нефрология. Диализ. Трансплантация" 1996;11:1267-1270.
- 21 Левей А.С., Стивенс Л.А., Шмид К.Х. (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH) и др. "Новое уравнение оценки скорости клубочковой фильтрации". Журнал "Анналы внутренней медицины" 2009;150:604-612.
- 22 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Третьего августа две тысячи двадцать первого года

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

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 34-504

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



[Handwritten signature in blue ink]

Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

[Handwritten signature in blue ink]

