

«СОГЛАСОВАНО»

Директор регуляторного отдела
Диагностического подразделения
Общества с ограниченной
ответственностью «Эбботт Лэбораториз»
в России и странах СНГ

«19» ноября 2020 г.

М.П.

Т.А. Лабинская

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель отдела
«Клинические исследования», Россия/СНГ
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

Я.Э. Новикова

«19» ноября 2020 г.

М.П.



ИНСТРУКЦИЯ по применению медицинского изделия

**Набор реагентов для количественного определения опухолевого маркера НЕ4
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на
иммунохимических анализаторах Alinity i «НЕ4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent
Kit)», производства Эбботт ГмбХ и Ко. КГ, Германия**

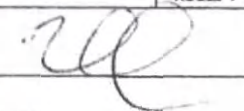
I, Zaman A Khan, Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P at Abbott GmbH & Co. KG, hereby certify that the attached document that keep the number of pages indicated below is the Instruction for use for the medical device. This document is in a full compliance with actual manuals of manufacturer.

Я, Заман А Хан (Zaman A Khan), Заместитель Директора регуляторного отдела Европы, Ближнего Востока, Африки и Пакистана Эбботт ГмбХ и Ко. КГ, (Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P at Abbott GmbH & Co. KG), настоящим удостоверяю, что прилагаемый документ в нижеприведенном объеме страниц, является инструкцией по применению на медицинское изделие. Этот документ полностью соответствуют фактической документации производителя.

Документ (document)	Наименование медицинского изделия (Name of the medical device)	Кол-во страниц (number of pages)
Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical devise)	Набор реагентов для количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)»	11

По тексту инструкции встречаются варианты наименования медицинского изделия, приведенные в таблице ниже, которые считаются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes the followings variants of medical device's names that are considered authentic and equivalent):

Наименование на английском языке (Medical device name in English)	Наименование медицинского изделия на русском языке (Medical device name in Russian)	Сокращенное наименование медицинского изделия (Medical device short name)
Alinity i HE4 Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)»	HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)
Alinity i HE4 Calibrators	Калибраторы для обеспечения правильности количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на анализаторах иммунохимических Alinity i "HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)"	HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)
Alinity i HE4 Controls	Контрольные материалы для подтверждения воспроизводимости и правильности количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls)»	HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls)

Signed: 

Date: 2-Nov-2020

Zaman A Khan,
Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P
Abbott GmbH & Co. KG

Abbott

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden

Öffentliche Beglaubigung

Es wird öffentlich beglaubigt, dass

*Her
Leman Kar - Abbott, geb. 1916
Hak-Planet-Ring 2, 5205 Wiesbaden*

die vor - ~~an~~ - stehenden Unterschriften vor
dem unterzeichneten Ortsgerichtsvorstand
genhändig vollzogen hat/haben

Wiesbaden, den *2/11/2020*

190/20

Geb. nach GebO

€ bezahlt Ortsgerichtsvorstand



См. выделенные изменения. Редакция: март 2018 г.

REF 08P5022

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Значения концентрации HE4 в образце, полученные с помощью других методик, не могут быть использованы взаимозаменяемо из-за различий в методиках и специфичности реагентов. При сообщении результатов врачу лаборатория должна указывать специфику применяемой методики определения HE4. В случае если в ходе мониторинга состояния пациента были использованы различные методики измерения уровня HE4, необходимо провести дополнительное последовательное тестирование. Перед заменой методики лаборатория ОБЯЗАНА установить базовые значения результатов образцов пациентов при динамическом мониторинге. Тест Alinity i HE4 не должен использоваться в качестве теста для скрининга рака.

■ НАИМЕНОВАНИЕ (Сокращенное)

HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМIA) для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника. Серийное тестирование на определение значений концентраций HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника. Тест также предназначен для использования в сочетании с тестом Alinity i CA 125 II в качестве вспомогательного средства оценки риска развития эпителиального рака яичника у женщин с объемными образованиями придатков матки в пременопаузе и постменопаузе, которым предстоит хирургическое вмешательство. Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (HE4) принадлежит к семейству сывороточных кислых белков с четырьмя дисульфидными связями в ядре (WFDC), которые, как предполагается, являются ингибиторами трипсина. Также к данному семейству белков относятся SLPI, Elafin и PS20 (WFDC1).¹ Ген HE4 кодирует белок с молекулярной массой 13 кД, хотя в его зрелой гликозилированной форме белок имеет массу приблизительно 20 - 25 кД,² и состоит из единственного пептида, содержащего 2 WFDC домена.³ HE4 был впервые выявлен в эпителии дистальных участков эпидидимиса и первоначально рассматривался как предполагаемый ингибитор протеазы, вовлеченный в созревание спермы.⁴ Позже сообщалось, что HE4 экспрессируется в некоторых нормальных тканях, включая эпителий верхних дыхательных путей и репродуктивных органов, а также в ткани пораженного раком яичника.^{2, 3, 6-9}

В дополнение к экспрессии на клеточном уровне наблюдались высокие уровни секреции HE4 в сыворотке крови пациенток с раком яичника. В исследовании методом случай-контроль при сравнении пациенток с раком яичника с пациентками, страдающими доброкачественными заболеваниями, и здоровыми женщинами Hellström и др. обнаружили, что чувствительность HE4 для выявления рака яичника составляет 67% при уровне специфичности 96%.¹⁰ При дальнейшем исследовании многочисленных известных биомаркеров рака яичника HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность из всех индивидуальных маркеров. В данном исследовании комбинация HE4 и CA 125 представляла более точный прогностический показатель наличия злокачественного образования, чем каждый из двух маркеров в отдельности, при этом чувствительность составила 76%, специфичность 95%.¹¹ Рак яичника находится на четвертом месте в мире среди самых распространенных причин смерти от раковых заболеваний у женщин. В Европе уровень смертности находится в диапазоне 3,6 - 9,3 случаев на 100 000 женщин.¹² Симптомы рака яичника связаны с наличием опухолевидных образований придатков матки и зачастую неопределенны и неспецифичны. Основная цель диагностической оценки опухолевидного образования придатков матки состоит в том, чтобы определить, доброкачественное оно или злокачественное. По приблизительной оценке 5 - 10 процентов женщин в США в течение жизни подвергаются хирургической операции ввиду подозрения на опухоль яичника, и только у 13 - 21 процента этих женщин подтверждается наличие злокачественной опухоли яичника.¹³ В Практическом бюллетене Американского колледжа акушеров-гинекологов, изданном в 2007 г., указано следующее: "У женщин с раком яичника, которые лечатся у врачей, прошедших курсы усовершенствования и практическую подготовку в области лечения рака яичника, таких как гинекологические онкологи, процент общей выживаемости выше по сравнению с теми, кто лечится без участия подобных врачей".¹⁴ Поскольку большинство опухолевидных образований придатков матки являются доброкачественными, важно определить до операции, высок ли риск злокачественного развития опухоли яичника у пациентки, чтобы выбрать правильную тактику лечения.¹⁵ Со времени первоначального сообщения в 1988 г. стандартными методами диагностики при подозрении на злокачественный характер опухолевидного образования придатков матки были клинические наблюдения, определение уровня CA 125 в сыворотке крови и ультразвук¹⁵ наряду с другими методами визуального контроля. Исследования показали, что комбинация клинического обследования, определения CA 125 и визуального контроля дает наивысший прогностический показатель положительного результата.¹⁶⁻¹⁸ Для дальнейшего усовершенствования оценки состояния пациенток с опухолевидными образованиями придатков матки был разработан алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (Risk of ovarian malignancy algorithm - ROMA) при помощи теста ARCHITECT HE4 в сочетании с тестом ARCHITECT CA 125 II для оценки риска наличия у пациентки эпителиального рака яичника.¹⁹ Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

Возрастание значений HE4 в процентах используется как вспомогательный показатель при мониторинге рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с инвазивным эпителиальным раком яичника. В настоящее время не существует какого-либо клинически одобренного порогового значения для использования при мониторинге прогрессирования эпителиального рака яичника при помощи данного теста.²⁰ Серийное тестирование на определение значений HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника.^{20, 21}

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМIA).

Смешиваются и инкубируются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами 2H5 к HE4. Антиген HE4, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к HE4. После промывки добавляется 3D8 акридин-меченый конъюгат антител к HE4 для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антигена HE4 в образце и RLU, детектированными оптикой системы, существует прямая зависимость.

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

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

08P50 HE4 Реагенты (Alinity I HE4 Reagent Kit)

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

REF	08P5022
Количество тестов в картридже	100
Количество картриджей в наборе	2
Количество тестов в наборе	200
MICROPARTICLES	6.6 mL
CONJUGATE	6.1 mL
MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к HE4 (мышиными, моноклональными) в PBS-буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 0.1% твердого вещества. Консервант: ProClin 300.	
CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат антител к HE4 (мышиных, моноклональных) в PBS-буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 50 ng/mL. Консервант: ProClin 300.	

Предупреждения и меры предосторожности

• **IVD**

• Для диагностики *In Vitro*

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими

инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.²²⁻²⁵

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

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

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

Обращение с реагентами

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

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

Хранение реагентов

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

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми заменяемыми крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения. Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i HE4 перед проведением теста на анализаторе Alinity i. Чтобы воспользоваться автоматическим расчетом ROMA, установите программное обеспечение и файлы теста в следующем порядке:

- PREM ROMA (номер теста 3023)
- POSTM ROMA (номер теста 3024)

После установки указанных выше файлов теста следующие файлы теста устанавливаются автоматически, и может быть использована панель пациентов ROMA:

- Файл теста Alinity i CA 125 II (номер теста 593)
- Файл теста Alinity i HE4 (номер теста 594)

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

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

Информацию о выводе на печать параметров исследования см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5. Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

В данном тесте необходимо использовать только верифицированные типы образцов.

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

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Сыворотка крови	Сыворотка крови Сепаратор сыворотки крови

- Рабочие характеристики не были установлены для случаев использования образцов трупной крови и других биологических жидкостей, за исключением сыворотки крови человека.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

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

Подготовка к анализу

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

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

- они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы.

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

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или аккуратно перевернув пробирки 10 раз.

- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.
- Рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов.

Повторное центрифугирование образцов

- Поместите образцы в центрифужные пробирки и центрифугируйте не менее 100 000 g-минут.
- Примеры приемлемых значений времени и силы представлены в таблице ниже.
Время центрифугирования рассчитывается на основе значений RCF по формуле:

Минимальное время центрифугирования (минуты) =	$\frac{100\,000\text{ g-минут}}{\text{RCF}}$	
Время повторного центрифугирования (минуты)	RCF (x g)	g-минуты
10	10 000	100 000
20	5000	100 000
40	2500	100 000

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

- RCF - Относительная центробежная сила, возникающая при центрифугировании.
- rpm - Скорость вращения (оборотов в минуту) ротора, в котором расположены образцы (rpm обычно обозначается на цифровом индикаторе центрифуги).
- Время центрифугирования - Отсчет времени происходит с момента достижения ротором требуемой RCF или rpm до начала снижения скорости.
- r_{max} - Радиус ротора в миллиметрах.
ПРИМЕЧАНИЕ: Если используются специальные держатели пробирок (например, держатели, не указанные производителем центрифуги), то следует измерить значение радиуса в миллиметрах (r_{max}) вручную и рассчитать RCF.
- g-минуты - Единица измерения, представляющая собой произведение RCF (x g) и времени центрифугирования (в минутах).

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

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения	Специальные инструкции
Сыворотка крови	Комнатная температура (исследование проводится при 25°C)	24 часа	Образцы могут храниться со сгустками или сепараторным гелем или без.
	2 - 8°C	4 дня	Образцы могут храниться со сгустками или сепараторным гелем или без.

Если тестирование откладывается более чем на 24 часа для образцов, хранившихся при комнатной температуре, или более чем на 4 дня для образцов, хранившихся при 2 - 8°C, следует отделить сыворотку от сгустков или сепараторного геля и хранить при -10°C или ниже.

Не проводите более 3 циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка образцов

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

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

08P50 HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i HE4 файл теста
- 08P5001 HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)
- 08P5010 HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls) или другой контрольный материал
- 09P1540 Универсальный разбавитель для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)

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

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

Процедура анализа

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

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.
- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.
- Максимальное число повторов из одной чашечки для образца: 10
 - Приоритетные образцы:
 - Объем образца для проведения первого теста: 75 µL
 - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
 - ≤ 3 часов на борту:
 - Объем образца для проведения первого теста: 150 µL
 - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
 - > 3 часов на борту:
 - Требуется свежая аликвота образца.
- Информацию о подготовке и использовании калибраторов и контролей см. в инструкции по применению к HE4 Калибраторам (Alinity i HE4 Calibrators) и/или в инструкции по применению к HE4 Контрольным материалам (Alinity i HE4 Controls).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением концентрации HE4 более 1500.0 pmol/L, помечаются кодом "> 1500.0 pmol/L" и могут быть разведены с использованием протокола автоматического разведения или процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

Система разводит образец в пропорции 1:10 и автоматически рассчитывает значение концентрации, умножая результат на соответствующий фактор разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:10

Добавьте 50 µL образца к 450 µL Универсального разбавителя для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent). Оператор должен ввести фактор разведения в экраны заказа пациента или контроля. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата.

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если результат разведенного образца меньше нижнего значения интервала измерения 20.0 pmol/L, не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

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

Калибровка

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

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

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

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

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

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i HE4 заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазон концентраций для новых серий контролей на каждом клиническом уровне концентрации. В ходе исследования

проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов. Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

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

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.²⁸

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

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.²⁷

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i HE4 использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (ROMA)

Значение ROMA используется в качестве вспомогательного показателя при оценке риска наличия эпителиального рака яичника у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки, которым предстоит хирургическая операция.

Анализатор Alinity i способен рассчитать значение ROMA, если автоматический расчет ROMA загружен в анализатор и заказана панель ROMA.

Расчет прогностического индекса

Прогностический индекс (Predictive Index - PI) рассчитывается отдельно для пациенток в пременопаузе и постменопаузе по приведенным ниже уравнениям (1) и (2). Чтобы рассчитать PI, определите менопаузный статус пациентки и получите результаты в тестах Alinity i HE4 и Alinity i CA 125 II. Подставьте полученные значения в соответствующие уравнения, приведенные ниже.

(1) Пременопауза

$$PI = -12.0 + 2.38 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

(2) Постменопауза

$$PI = -8.09 + 1.04 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

где LN = натуральный логарифм. Не используйте LOG = Log₁₀.

Расчет значения ROMA

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

$$\text{Значение ROMA (\%)} = \frac{\text{Exp(PI)}}{1 + \text{Exp(PI)}} \times 100$$

где $\text{Exp(PI)} = e^{\text{PI}}$

ПРИМЕЧАНИЕ: Данные уравнения использовались для расчета значений ROMA в тесте ARCHITECT HE4 с концентрациями 17.2 - 12 637.8 pmol/L и в тесте ARCHITECT CA 125 II с концентрациями 3.9 - 14 163.0 U/mL.

Приведенные ниже примеры следует использовать для проверки расчетов PI и ROMA перед сообщением результатов пациентам:

Менопauзальный статус	Значения ARCHITECT		Расчет PI	PI	ROMA (%)
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Пременопауза	37.5	74.9	$-12.0 + (2.38 \times 3.624) + (0.0626 \times 4.316)$	-3.10388	4.3
	386.6	21.8	$-12.0 + (2.38 \times 5.957) + (0.0626 \times 3.082)$	2.371517	91.5
Постменопауза	66.7	11.3	$-8.09 + (1.04 \times 4.200) + (0.732 \times 2.425)$	-1.94683	12.5
	383.1	22.7	$-8.09 + (1.04 \times 5.948) + (0.732 \times 3.122)$	0.381799	59.4

Флаги

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

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в pmol/L, который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i HE4 составляет 20.0 - 1500.0 pmol/L.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Уровень HE4 не может интерпретироваться как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественного заболевания, а тест Alinity HE4 не следует применять в качестве теста для скрининга рака.
- Результаты Alinity i HE4 следует интерпретировать в совокупности с другими клиническими данными; симптомами, историей болезни и др.
- Если результаты теста на HE4 не соответствуют клинической картине, рекомендуется проводить дополнительное тестирование.
- Результаты теста Alinity i HE4 не должны использоваться взаимозаменяемо с результатами методик определения HE4 других изготовителей.
- Результаты теста Alinity i CA 125 II не должны использоваться взаимозаменяемо с результатами методик определения CA 125 других изготовителей при расчете ROMA.
- У пациенток с подтвержденным диагнозом рака яичника значения, полученные в тесте Alinity i HE4, могут быть такими же, как у здоровых женщин. Некоторые гистологические типы рака яичника (напр., мукоидные или герминогенные опухоли) редко экспрессируют HE4, поэтому для мониторинга пациенток с диагностированными мукоидными и герминогенными опухолями яичника не рекомендуется использовать тест Alinity i HE4.² С другой стороны, у женщин, не страдающих злокачественными заболеваниями, могут наблюдаться повышенные уровни антигена HE4.

- Правильность оценки при помощи ROMA не была подтверждена для следующих групп пациенток: ранее проходившие курс лечения злокачественной опухоли, проходящие курс химиотерапии в настоящее время и пациентки моложе 18 лет. Нарушение указанного способа выполнения тестов Alinity i HE4 и/или Alinity i CA 125 II или ошибка при расчете результатов могут привести к неточной оценке риска и выбору неправильной тактики лечения. В частности, ложно заниженный результат анализа(ов) может спровоцировать ошибочное предположение, что риск наличия эпителиального рака яичника незначительный, что, в свою очередь, может помешать пациентке своевременно получить специализированную медицинскую помощь.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{28, 29} Образцы пациентов, содержащие НАМА, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах с применением моноклональных мышиных антител HE4 (подобных Alinity i HE4).²⁸
- Гетерофильные антитела в образцах пациентов могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя в иммуноанализе *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.³⁰
- Информацию об ограничениях анализа образцов см. в разделе СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данной инструкции по применению.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. Каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, основанный на специфике региона и характеристиках популяции.

Процентное распределение (%) значений в тесте ARCHITECT HE4, установленных на материале 1626 образцов, забранных у женщин, суммировано в таблице ниже.

	Значения ARCHITECT HE4 (pmol/L)				
	0.0 - 70.0	70.1 - 140.0	140.1 - 500.0	500.1 - 1500.0	Выше 1500.0
Процентное распределение (%)					
КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЕ					
Пременопауза	210	95.7	2.9	1.4	0.0
Постменопауза	190	81.6	13.7	4.7	0.0
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ					
Гинекологическое заболевание					
Пременопауза	306	91.2	6.9	1.3	0.3
Постменопауза	213	73.2	19.3	6.6	0.9
Беременность	50	98.0	2.0	0.0	0.0
Негинекологическое заболевание					
ЗСН*	44	34.1	36.4	27.3	2.3

	Значения ARCHITECT HE4 (pmol/L)					
	Кол-во	0.0 - 70.0	70.1 - 140.0	140.1 - 500.0	500.1 - 1500.0	Выше 1500.0
Процентное распределение (%)						
РАК						
Яичника						
Пременопауза	67	40.3	25.4	19.4	13.4	1.5
Постменопауза	247	24.3	17.0	30.0	17.8	10.9
Эндометрия	50	52.0	26.0	18.0	2.0	2.0
Молочной железы	50	38.0	38.0	12.0	6.0	6.0
Желудочно-кишечного тракта	50	68.0	18.0	14.0	0.0	0.0
Легкого	50	22.0	44.0	34.0	0.0	0.0
Мочевого пузыря	50	24.0	28.0	34.0	10.0	4.0

*ЗСН = застойная сердечная недостаточность

У девяноста шести процентов клинически здоровых женщин в период менопаузы значения в тесте ARCHITECT HE4 составляли не более 70 pmol/L, а у 95% клинически здоровых женщин в период постменопаузы значения в тесте ARCHITECT HE4 составляли не более 140 pmol/L.

Оценка степени риска у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки

Эффективность теста ARCHITECT HE4 в комбинации с тестом ARCHITECT CA 125 II при оценке риска обнаружения эпителиального рака яичника была установлена в ретроспективном внутреннем исследовании, проведенном среди пациенток с опухолевидными образованиями придатков матки, перенесших хирургическое вмешательство. Был разработан алгоритм для оценки риска эпителиального рака яичника (см. раздел РЕЗУЛЬТАТЫ, Алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (ROMA) данной инструкции по применению). Алгоритм учитывает значения HE4 и CA 125, а также менопаузальный статус пациентки. Алгоритм рассчитывает прогностическую вероятность обнаружения эпителиального рака яичника при операции. Всего в ретроспективном исследовании участвовало 494 женщины. В ходе данного исследования определялась прогностическая вероятность рака яичника, а также возможность стратификации пациенток на группы высокого и низкого рисков обнаружения рака яичника на основании значений ROMA.

Стратификация по группам низкого и высокого рисков

Для стратификации пациенток на группы риска по обнаружению эпителиального рака яичника применялся алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника. Чтобы получить уровень специфичности 75% для комбинации тестов ARCHITECT HE4 и ARCHITECT CA 125 II, использовались следующие граничные уровни:

Пациентки в пременопаузе

Значение ROMA $\geq 7.4\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Значение ROMA $< 7.4\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Пациентки в постменопаузе

Значение ROMA $\geq 25.3\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Значение ROMA $< 25.3\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника

В следующей таблице суммированы данные по стратификации пациенток в группе высокого риска обнаружения эпителиального рака яичника среди всех 494 пациенток (229 в период пременопаузы и 265 в период постменопаузы) с опухолевидными образованиями придатков матки при помощи ROMA при уровне специфичности 75% в соответствии с менопаузным статусом. Чувствительность стратификации пациенток, страдающих эпителиальным раком яичника I - IV стадия, в группе высокого риска составляла 93% при уровне специфичности 75% (т. е. 75% пациенток с доброкачественными

опухолевидными образованиями придатков матки были выделены в группу низкого риска). Значения положительных и отрицательных прогнозов составляли 58% и 97% соответственно.

	Пациентки в пременопаузе		Пациентки в постменопаузе	
	Значение ROMA $< 7.4\%$	Значение ROMA $\geq 7.4\%$	Значение ROMA $< 25.3\%$	Значение ROMA $\geq 25.3\%$
ЭРЯ ^a совместно с HbH30 ^b	7/34 (21%)	27/34 (79%)	12/116 (10%)	104/116 (90%)
ПМЦ	5/16 (31%)	11/16 (69%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
ЭРЯ, стадии I - II	1/7 (14%)	6/7 (86%)	7/28 (25%)	21/28 (75%)
ЭРЯ, стадии I - III ^c	1/8 (12%)	7/8 (88%)	7/39 (18%)	32/39 (82%)
ЭРЯ, стадии I - IV	1/16 (6%)	15/16 (94%)	8/108 (7%)	100/108 (93%)
ЭРЯ, стадии III - IV	0/9 (0%)	9/9 (100%)	1/80 (1%)	79/80 (99%)
ЭРЯ, неустановленная стадия	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Доброкачественная опухоль	147/195 (75%)	48/195 (25%)	112/149 (75%)	37/149 (25%)

^a ЭРЯ = эпителиальный рак яичника

^b HbH30 = низкая вероятность наличия злокачественной опухоли

^c ЭРЯ в стадиях I - IIIB и стадия III C (сальник - отрицательные симптомы, лимфоузлы - положительные).

Мониторинг статуса заболевания у пациенток с диагностированным эпителиальным раком яичника

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT HE4 в качестве вспомогательного средства мониторинга статуса заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника, в котором оценивались изменения уровней HE4 на материале серийных образцов сыворотки крови от 76 пациенток относительно изменений в статусе заболевания. Исследование включало всего 430 пар наблюдений, а среднее число наблюдений на одну пациентку составило 6.7. Положительное изменение уровня HE4 было определено как увеличение значения по крайней мере на 25% по сравнению со значением результата предыдущего анализа. Этот уровень изменения учитывает аналитическую вариабельность теста. Данные представлены в таблице ниже.

Изменение стадии заболевания на последовательную пару			
Изменение концентрации HE4	Отсутствие прогрессии	Прогрессия	Общее
менее 25%	289	59	348
больше или равно 25%	42	40	82
Общее	331	99	430

Сорок процентов (40%) или 40/99 последовательных пар образцов от пациенток с прогрессирующим заболеванием продемонстрировали увеличение концентрации HE4 более или равное 25%. Восемьдесят семь процентов (87%) или 289/331 последовательной пары образцов от пациенток без прогрессии заболевания продемонстрировали концентрацию HE4 менее 25%. Суммарная согласованность данного исследования составила семьдесят семь процентов (77%) или 329/430.

Врачи-клиницисты могут использовать другой уровень изменения концентрации HE4 в процентах, отражающий предпочтение относительно таких параметров, как чувствительность и специфичность. В следующей таблице приведены результаты по чувствительности и специфичности теста ARCHITECT HE4 при различных процентах изменений концентраций в тесте ARCHITECT HE4, а также значения положительного прогноза (ЗПП) и значения отрицательного прогноза (ЗОН) для исследованной популяции

(99 последовательных пар от пациенток с прогрессией заболевания и 331 последовательная пара от пациенток с отсутствием прогрессии).

Процент (%) изменений в HE4	Чувствительность ^a (%)	Специфичность ^b (%)	ЗПП ^c (%)	ЗОП ^d (%)
10	57	75	40	85
20	48	84	48	85
25	41	87	49	83
50	31	94	60	82
75	21	97	66	80
100	18	98	69	80

^a Чувствительность - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%, забранных от пациенток с прогрессией заболевания/общее количество последовательных пар, забранных от пациенток с прогрессией заболевания)

^b Специфичность - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%, забранных от пациенток без прогрессии заболевания/общее количество последовательных пар, забранных от пациенток без прогрессии заболевания)

^c ЗПП - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%, забранных от пациенток с прогрессией заболевания/общее количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%)

^d ЗОП - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%, забранных от пациенток без прогрессии заболевания/общее количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%)

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

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

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP05-A2.³¹ Исследование проводилось с использованием 1 серии HE4 Реагентов (Alinity i HE4 Reagent Kit), 1 серии HE4 Калибраторов (Alinity i HE4 Calibrators) и 1 серии HE4 Контрольных материалов (Alinity i HE4 Controls) на 1 анализаторе. Три контроля и 5 панелей сыворотки крови человека были протестированы не менее чем в 2 повторных 2 раза в день в течение 20 дней.

Образец	Кол-во	Среднее (pmol/L)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий контроль	120	49.5	1.34	2.7	1.48	3.0
Средний контроль	120	170.4	5.24	3.1	5.79	3.4
Высокий контроль	120	691.3	20.53	3.0	22.89	3.3
Панель 1	119	1.8	0.09	4.9	0.13	7.2
Панель 2	120	36.1	1.01	2.8	1.34	3.7
Панель 3	120	169.9	4.26	2.5	5.13	3.0
Панель 4	119	1074.3	31.06	2.9	34.62	3.2
Панель 5	120	1336.9	40.98	3.1	52.97	4.0

^a Включает вариативность внутри серии, между сериями и между днями.

Нижние границы измерения

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP17-A2.³² Исследование проводилось с использованием 3 серий HE4 Реагентов (Alinity i HE4 Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже.

	pmol/L
ПБ ^a	0.3
ПО ^b	0.5
ПКО ^c	2.0

^a ПБ определен как 95-й перцентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в $n \geq 60$ повторях.

^b ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторях.

^c ПКО определен как самая низкая концентрация с общей допустимой ошибкой $\leq 30\%$ по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторях.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP06-A.³³ Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения 20.0 - 1500.0 pmol/L.

Аналитическая специфичность

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Кросс-реактивность перечисленных ниже онкомаркеров была оценена при помощи теста ARCHITECT HE4. Онкомаркеры подготавливались с использованием калибратора ARCHITECT HE4 Calibrator A, чтобы получить указанные ниже концентрации. Значения реактивности, превышающие 15 pmol/L HE4 (ПО) не наблюдались.

Онкомаркер	Концентрация онкомаркера
CA 125, CA 15-3 и CA 19-9	до 3500 U/mL
Раковый эмбриональный антиген (CEA)	до 1000 µg/L
α-Фетопrotein (AFP)	до 400 µg/L

Интерференция

Исследования интерференции проводились в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).³⁴

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества и потенциально интерферирующие препараты[†]

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Проводились исследования выхода для сравнения сывороток крови, содержащих следующие терапевтические средства и эндогенные вещества в указанных концентрациях интерферента, с контрольными сыворотками крови. Данные представлены в таблицах ниже.

Терапевтическое средство	Концентрация интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
Карбоплатин	500 µg/mL	99 - 105	102
Цисплатин	165 µg/mL	97 - 98	98
Клотримазол	0.3 µg/mL	99 - 103	101
Циклофосфамид	500 µg/mL	101 - 106	104
Дексаметазон	10 µg/mL	97 - 105	101
Доксорубин	1.16 µg/mL	100 - 105	103
Лейковорин	2.68 µg/mL	102 - 105	104
Мелфалан	2.8 µg/mL	98 - 104	101
Метотрексат	45 µg/mL	96 - 100	98
Паклитаксел	3.5 ng/mL	101 - 102	102

Зидогенное вещество	Концентрация интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
Билирубин	20 mg/dL	91 - 102	98
Гемоглобин	500 mg/dL	104 - 113	108
Низкая концентрация протеина	3 g/dL	95 - 110	104
Высокая концентрация протеина	12 g/dL	98 - 102	100
Триглицериды	3000 mg/dL	95 - 102	98

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Концентрация HE4 (pmol/L) с потенциальным интерферентом}}{\text{Концентрация HE4 (pmol/L) в контроле}} \times 100$$

† Не испытано в России.

Другие потенциально интерферирующие условия

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Шесть образцов, положительных на НАМА, и шесть образцов, положительных на ревматоидный фактор (RF), были оценены в указанных диапазонах концентраций интерферентов. Данные представлены в таблице ниже.

Клинические условия	Диапазон концентрации интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
НАМА†	54 - 327 ng/mL	93 - 114	102
RF	21 - 445 IU/mL	98 - 111	103

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Наблюдаемая концентрация HE4 (pmol/L)}}{\text{Ожидаемая концентрация HE4 (pmol/L)}} \times 100$$

† Не испытано в России.

Сравнение методов

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии Passing-Bablok.³⁵

Единицы измерения	Кол-во реляции	Коэфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентраций
Alinity i HE4 в сыворотке крови	134	1.00	-2.61	0.97	29.5 - 1466.0
ARCHITECT HE4					

Также было проведено исследование на выявление значения ROMA в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии Passing-Bablok.³⁵ Для расчета значения ROMA используется прогностический индекс.

Единицы измерения	Кол-во реляции	Коэфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентраций
Alinity i ROMA в сыворотке крови	191	1.00	0.04	0.93	1.0 - 99.2
ARCHITECT ROMA	234	1.00	0.23	0.98	2.0 - 97.6

Эффект высокой дозы

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Эффект высокой дозы представляет собой явление, при котором образцы с высокой концентрацией могут демонстрировать результаты в пределах динамического диапазона теста.

При исследовании образцов с уровнем антигена HE4 приблизительно до 94 000 pmol/L в тесте ARCHITECT HE4 эффекта высокой дозы не наблюдалось.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
2. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-2169.
3. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
4. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
5. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
6. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
7. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* 2000;60:6281-6287.
8. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-385.
9. Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu, S, et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol* 2005;96:884-894.
10. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63: 3695-3700.
11. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
12. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, et al. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer* 2005;113:977-990.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-S14.
14. ACOG Practice Bulletin No. 83. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201-214.
15. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, et al. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72(4):859-864.
16. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-123.
17. Roman LD, Maderspach LJ, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):493-500.
18. DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
19. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 112:40-48.
20. Food and Drug Administration Website. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for K072939 (Fujirebio Diagnostics, Inc. HE4 EIA Kit). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K072939.pdf. По состоянию на 24 августа 2016 г.
21. Allard J, Somers E, Theil R, et al. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring of patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26(15S May 20 Supplement):5535.

22. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
23. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
24. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
27. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
28. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
29. Schroll RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
30. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Формат чисел:

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

Используемые символы

	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
CONJUGATE	Конъюгат
INVERSIONS PERFORMED	Переворачивать (кол-во) раз
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
MICROPARTICLES	Микрочастицы
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США
REF	Каталожный номер
SN	Серийный номер

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



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

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

Редакция: март 2018 г.

©2016, 2018 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению "HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)" для России.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2-8°C в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматическим поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению.

Хранение изделий должно осуществляться при температуре от 2°C до 8°C в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим.

СРОК ГОДНОСТИ

12 месяцев при хранении в рекомендованных условиях (2-8°C).

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 12 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАнные для УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

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

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

Класс отходов – Б.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ, КОТОРЫМ СООТВЕТСТВУЕТ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Национальные стандарты и нормативная документация, применяемые к МИ:

ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р 51088-2013, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014, ГОСТ Р EN 13612-2010, ГОСТ Р 53022.2-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» (в редакции Постановления Правительства РФ от 17.07.2014г. № 670), Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н (с изменениями согласно Приказу МЗ РФ от 25 сентября 2014г. N 557н), Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОТРЕБИТЕЛЬ

Медицинское изделие HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) предназначено для использования в различных клиничко-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора Alinity i.

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника. Серийное тестирование на определение значений концентраций HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника. Тест также предназначен для использования в сочетании с тестом Alinity i CA 125 II в качестве вспомогательного средства оценки риска развития эпителиального рака яичника у женщин с объемными образованиями придатков матки в пременопаузе и постменопаузе, которым предстоит хирургическое вмешательство. Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

К

Abbott

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
105 Wiesbaden

Handwritten signature

Öffentliche Beglaubigung

Es wird öffentlich beglaubigt, dass *Her*
Lutzmann, Klaus, Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2 105 Wiesbaden
die vor - ~~un~~ - stehende / ~~er~~ Unterschrift vor
dem unterzeichneten Ortsgerichtsvorsitzer ei
genhändig vollzogen hat / haben.
Wiesbaden, den *2/11/2010*
Tg. Nr. *790/20*
Geb. nach Geb. O
G. bezeugt Ortsgerichtsvorsitzer



Перевод с немецкого и английского языков на русский язык

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2,
65205 Висбаден
п/я 1303, 65011 Висбаден

Тел: + 49 61 22 58 0
Факс: + 49 61 22 58 1244

Подпись: /подписано/

Дата: 02 ноября 2020 г.

Заман Кхан (Zaman Khan)
Заместитель директора
по нормативно-правовому регулированию
Регион ЕБВА и Пакистан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден-Делькенхайм
Германия

*/Печать: Эбботт
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден/*

Официальное засвидетельствование

Настоящим официально удостоверяется, что г-н Заман Хан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ Макс-Планк-Ринг 2, 65205 Висбаден,
собственноручно поставил вышестоящую подпись в присутствии
подписавшегося председателя местного суда.

Висбаден, 02.11.2020 г.

№ в реестре 790/20

Поплина в соответствии с Положением о сборах в размере 6 евро
оплачена

/подписано/

Председатель местного суда

*/Печать: Местный суд г. Висбаден XI * 2/*

/Подписано: Заман Кхан (Zaman Khan)/

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

Перевод с немецкого и английского языков на русский язык выполнен переводчиком
Шатневым Ильей Алексеевичем

Российская Федерация. Город Москва.

Девятнадцатого ноября две тысячи двадцатого года.

Я, Бахтадзе Эльмира Юрьевна, нотариус г. Москвы, свидетельствую подлин' подписи переводчика Шатнева Ильи Алексеевича.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/52-н/77-2020- 6 - 1494

Взыскано по тарифу 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --

Э.Ю. Бахтадзе

Подпись

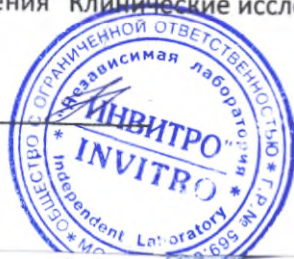
Печать

Прошито в количестве 16 листов

« 19 » ноября 2020 года

Директор направления "Клинические исследования"
ООО «ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 08 лист 56
Нотариус.....)

Подпись

Печать

Российская Федерация. Город Москва.

Девятнадцатого ноября две тысячи двадцатого года.

Я, Бахтадзе Эльмира Юрьевна, нотариус г. Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/52-н/77-2020- 6 - 1495

Взыскано по тарифу: 160 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --

Э.Ю. Бахтадзе



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 лист 56
Нотариус.....)

Э.Ю. Бахтадзе



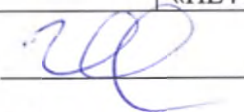
I, Zaman A Khan, Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P at Abbott GmbH & Co. KG, hereby certify that the attached document that keep the number of pages indicated below is the Instruction for use for the medical device. This document is in a full compliance with actual manuals of manufacturer.

Я, Заман А Хан (Zaman A Khan), Заместитель Директора регуляторного отдела Европы, Ближнего Востока, Африки и Пакистана Эбботт ГмбХ и Ко. КГ, (Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P at Abbott GmbH & Co. KG), настоящим удостоверяю, что прилагаемый документ в нижеприведенном объеме страниц, является инструкцией по применению на медицинское изделие. Этот документ полностью соответствуют фактической документации производителя.

Документ (document)	Наименование медицинского изделия (Name of the medical device)	Кол-во страниц (number of pages)
Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical devise)	Набор реагентов для количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)»	11

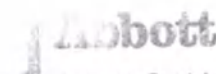
По тексту инструкции встречаются варианты наименования медицинского изделия, приведенные в таблице ниже, которые считаются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes the followings variants of medical device's names that are considered authentic and equivalent):

Наименование на английском языке (Medical device name in English)	Наименование медицинского изделия на русском языке (Medical device name in Russian)	Сокращенное наименование медицинского изделия (Medical device short name)
Alinity i HE4 Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)»	HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)
Alinity i HE4 Calibrators	Калибраторы для обеспечения правильности количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на анализаторах иммунохимических Alinity i "HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)"	HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)
Alinity i HE4 Controls	Контрольные материалы для подтверждения воспроизводимости и правильности количественного определения опухолевого маркера HE4 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls)»	HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls)

Signed: 

Date: 2-Nov-2020

Zaman A Khan,
Associate Director Regulatory Affairs EMEA&P
Abbott GmbH & Co. KG


Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Значения концентрации HE4 в образце, полученные с помощью других методик, не могут быть использованы взаимозаменяемо из-за различий в методиках и специфичности реагентов. При сообщении результатов врачу лаборатория должна указывать специфику применяемой методики определения HE4. В случае если в ходе мониторинга состояния пациента были использованы различные методики измерения уровня HE4, необходимо провести дополнительное последовательное тестирование. Перед заменой методики лаборатория ОБЯЗАНА установить базовые значения результатов образцов пациентов при динамическом мониторинге. Тест Alinity i HE4 не должен использоваться в качестве теста для скрининга рака.

НАИМЕНОВАНИЕ (Сокращенное)

HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМИА) для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника. Серийное тестирование на определение значений концентраций HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника. Тест также предназначен для использования в сочетании с тестом Alinity i CA 125 II в качестве вспомогательного средства оценки риска развития эпителиального рака яичника у женщин с объемными образованиями придатков матки в менопаузе и постменопаузе, которым предстоит хирургическое вмешательство. Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (HE4) принадлежит к семейству сывороточных кислых белков с четырьмя дисульфидными связями в ядре (WFDC), которые, как предполагается, являются ингибиторами трипсина. Также к данному семейству белков относятся SLPI, Elafin и PS20 (WFDC1).¹ Ген HE4 кодирует белок с молекулярной массой 13 кД, хотя в его зрелой гликозилированной форме белок имеет массу приблизительно 20 - 25 кД,² и состоит из единственного пептида, содержащего 2 WFDC домена.³ HE4 был впервые выявлен в эпителии дистальных участков эпидидимиса и первоначально рассматривался как предполагаемый ингибитор протеазы, вовлеченный в созревание спермы.^{4, 5} Позже сообщалось, что HE4 экспрессируется в некоторых нормальных тканях, включая эпителий верхних дыхательных путей и репродуктивных органов, а также в ткани пораженного раком яичника.^{2, 3, 6-9}

В дополнение к экспрессии на клеточном уровне наблюдались высокие уровни секреции HE4 в сыворотке крови пациенток с раком яичника. В исследовании методом случай-контроль при сравнении пациенток с раком яичника с пациентками, страдающими доброкачественными заболеваниями, и здоровыми женщинами Hellström и др. обнаружили, что чувствительность HE4 для выявления рака яичника составляет 67% при уровне специфичности 96%.¹⁰ При дальнейшем исследовании многочисленных известных биомаркеров рака яичника HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность из всех индивидуальных маркеров. В данном исследовании комбинация HE4 и CA 125 представляла более точный прогностический показатель наличия злокачественного образования, чем каждый из двух маркеров в отдельности, при этом чувствительность составила 76%, специфичность 95%.¹¹ Рак яичника находится на четвертом месте в мире среди самых распространенных причин смерти от раковых заболеваний у женщин. В Европе уровень смертности находится в диапазоне 3,6 - 9,3 случаев на 100 000 женщин.¹² Симптомы рака яичника связаны с наличием опухолевидных образований придатков матки и зачастую неопределенны и неспецифичны. Основная цель диагностической оценки опухолевидного образования придатков матки состоит в том, чтобы определить, доброкачественное оно или злокачественное. По приблизительной оценке 5 - 10 процентов женщин в США в течение жизни подвергаются хирургической операции ввиду подозрения на опухоль яичника, и только у 13 - 21 процента этих женщин подтверждается наличие злокачественной опухоли яичника.¹³ В Практическом бюллетене Американского колледжа акушеров-гинекологов, изданном в 2007 г., указано следующее: "У женщин с раком яичника, которые лечатся у врачей, прошедших курсы усовершенствования и практическую подготовку в области лечения рака яичника, таких как гинекологические онкологи, процент общей выживаемости выше по сравнению с теми, кто лечится без участия подобных врачей".¹⁴ Поскольку большинство опухолевидных образований придатков матки являются доброкачественными, важно определить до операции, высок ли риск злокачественного развития опухоли яичника у пациентки, чтобы выбрать правильную тактику лечения.¹⁵ Со времени первоначального сообщения в 1988 г. стандартными методами диагностики при подозрении на злокачественный характер опухолевидного образования придатков матки были клинические наблюдения, определение уровня CA 125 в сыворотке крови и ультразвук¹⁵ наряду с другими методами визуального контроля. Исследования показали, что комбинация клинического обследования, определения CA 125 и визуального контроля дает наивысший прогностический показатель положительного результата.¹⁶⁻¹⁸ Для дальнейшего усовершенствования оценки состояния пациенток с опухолевидными образованиями придатков матки был разработан алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (Risk of ovarian malignancy algorithm - ROMA) при помощи теста ARCHITECT HE4 в сочетании с тестом ARCHITECT CA 125 II для оценки риска наличия у пациентки эпителиального рака яичника.¹⁹ Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

Возрастание значений HE4 в процентах используется как вспомогательный показатель при мониторинге рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с инвазивным эпителиальным раком яичника. В настоящее время не существует какого-либо клинически одобренного порогового значения для использования при мониторинге прогрессирования эпителиального рака яичника при помощи данного теста.²⁰ Серийное тестирование на определение значений HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника.^{20, 21}

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

Смешиваются и инкубируются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами 2H5 к HE4. Антиген HE4, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к HE4. После промывки добавляется 3D8 акридин-меченый конъюгат антител к HE4 для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антигена HE4 в образце и RLU, детектированными оптикой системы, существует прямая зависимость.

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

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

08P50 HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)

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

REF	08P5022
Количество тестов в картридже	100
Количество картриджей в наборе	2
Количество тестов в наборе	200
MICROPARTICLES	6.6 mL
CONJUGATE	6.1 mL
MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к HE4 (мышинными, моноклональными) в PBS-буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 0.1% твердого вещества. Консервант: ProClin 300.	
CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат антител к HE4 (мышинных, моноклональных) в PBS-буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Минимальная концентрация: 50 ng/mL. Консервант: ProClin 300.	

Предупреждения и меры предосторожности

• IVD

- Для диагностики *In Vitro*

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими

инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.²²⁻²⁵

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES и CONJUGATE	
	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

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

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

Обращение с реагентами

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

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

Хранение реагентов

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

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми заменяемыми крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения. Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i HE4 перед проведением теста на анализаторе Alinity i. Чтобы воспользоваться автоматическим расчетом ROMA, установите программное обеспечение и файлы теста в следующем порядке:

- PREM ROMA (номер теста 3023)
- POSTM ROMA (номер теста 3024)

После установки указанных выше файлов теста следующие файлы теста устанавливаются автоматически, и может быть использована панель пациентов ROMA:

- Файл теста Alinity i CA 125 II (номер теста 593)
- Файл теста Alinity i HE4 (номер теста 594)

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

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

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

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

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

В данном тесте необходимо использовать только верифицированные типы образцов.

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

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Сыворотка крови	Сыворотка крови Сепаратор сыворотки крови

- Рабочие характеристики не были установлены для случаев использования образцов трупной крови и других биологических жидкостей, за исключением сыворотки крови человека.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

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

Подготовка к анализу

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

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

- они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы.

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

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортке на низкой скорости или аккуратно перевернув пробирку 10 раз.

- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.
- Рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов.

Повторное центрифугирование образцов

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

Время центрифугирования рассчитывается на основе значений RCF по формуле:

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

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

RCF -	Относительная центробежная сила, возникающая при центрифугировании.
rpm -	Скорость вращения (оборотов в минуту) ротора, в котором расположены образцы (rpm обычно обозначается на цифровом индикаторе центрифуги).
Время центрифугирования -	Отсчет времени происходит с момента достижения ротором требуемой RCF или rpm до начала снижения скорости.
$r_{\max}$ -	Радиус ротора в миллиметрах. ПРИМЕЧАНИЕ: Если используются специальные держатели пробирок (например, держатели, не указанные производителем центрифуги), то следует измерить значение радиуса в миллиметрах ($r_{\max}$) вручную и рассчитать RCF.
g-минуты -	Единица измерения, представляющая собой произведение RCF (x g) и времени центрифугирования (в минутах).

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

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения	Специальные инструкции
Сыворотка крови	Комнатная температура (исследование проводится при 25°C)	24 часа	Образцы могут храниться со сгустками или сепараторным гелем или без.
	2 - 8°C	4 дня	Образцы могут храниться со сгустками или сепараторным гелем или без.

Если тестирование откладывается более чем на 24 часа для образцов, хранившихся при комнатной температуре, или более чем на 4 дня для образцов, хранившихся при 2 - 8°C, следует отделить сыворотку от сгустков или сепараторного геля и хранить при -10°C или ниже.

Не проводите более 3 циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка образцов

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

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

08P50 HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i HE4 файл теста
- 08P5001 HE4 Калибраторы (Alinity i HE4 Calibrators)
- 08P5010 HE4 Контрольные материалы (Alinity i HE4 Controls) или другой контрольный материал
- 09P1540 Универсальный разбавитель для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)

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

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

Процедура анализа

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

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.
- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.
- Максимальное число повторов из одной чашечки для образца: 10
 - Приоритетные образцы:
 - Объем образца для проведения первого теста: 75 µL
 - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
 - ≤ 3 часов на борту:
 - Объем образца для проведения первого теста: 150 µL
 - Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 25 µL
 - > 3 часов на борту:
 - Требуется свежая аликвота образца.
- Информацию о подготовке и использовании калибраторов и контролей см. в инструкции по применению к HE4 Калибраторам (Alinity i HE4 Calibrators) и/или в инструкции по применению к HE4 Контрольным материалам (Alinity i HE4 Controls).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением концентрации HE4 более 1500.0 pmol/L, помечаются кодом "> 1500.0 pmol/L" и могут быть разведены с использованием протокола автоматического разведения или процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

Система разводит образец в пропорции 1:10 и автоматически рассчитывает значение концентрации, умножая результат на соответствующий фактор разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:10

Добавьте 50 μ L образца к 450 μ L Универсального разбавителя для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent).

Оператор должен ввести фактор разведения в экраны заказа пациента или контроля. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата.

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если результат разведенного образца меньше нижнего значения интервала измерения 20.0 pmol/L, не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

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

Калибровка

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

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

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

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

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

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i HE4 заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазон концентраций для новых серий контролей на каждом клинически значимом уровне концентрации. В ходе исследования

проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов. Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

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

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.²⁶

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

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.²⁷

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i HE4 использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (ROMA)

Значение ROMA используется в качестве вспомогательного показателя при оценке риска наличия эпителиального рака яичника у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки, которым предстоит хирургическая операция.

Анализатор Alinity i способен рассчитать значение ROMA, если автоматический расчет ROMA загружен в анализатор и заказана панель ROMA.

Расчет прогностического индекса

Прогностический индекс (Predictive Index - PI) рассчитывается отдельно для пациенток в пременопаузе и постменопаузе по приведенным ниже уравнениям (1) и (2). Чтобы рассчитать PI, определите менопаузный статус пациентки и получите результаты в тестах Alinity i HE4 и Alinity i CA 125 II. Подставьте полученные значения в соответствующие уравнения, приведенные ниже.

(1) Пременопауза

$$PI = -12.0 + 2.38 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

(2) Постменопауза

$$PI = -8.09 + 1.04 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

где LN = натуральный логарифм. Не используйте LOG = Log₁₀.

Расчет значения ROMA

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

$$\text{Значение ROMA (\%)} = \frac{\text{Exp(PI)}}{1 + \text{Exp(PI)}} \times 100$$

где $\text{Exp(PI)} = e^{\text{PI}}$

ПРИМЕЧАНИЕ: Данные уравнения использовались для расчета значений ROMA в тесте ARCHITECT HE4 с концентрациями 17.2 - 12 637.8 pmol/L и в тесте ARCHITECT CA 125 II с концентрациями 3.9 - 14 163.0 U/mL.

Приведенные ниже примеры следует использовать для проверки расчетов PI и ROMA перед сообщением результатов пациентам:

Менопаузный статус	Значения ARCHITECT		Расчет PI	PI	ROMA (%)
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Пременопауза	37.5	74.9	$-12.0 + (2.38 \times 3.624) + (0.0626 \times 4.316)$	-3.10388	4.3
	386.6	21.8	$-12.0 + (2.38 \times 5.957) + (0.0626 \times 3.082)$	2.371517	91.5
Постменопауза	66.7	11.3	$-8.09 + (1.04 \times 4.200) + (0.732 \times 2.425)$	-1.94683	12.5
	383.1	22.7	$-8.09 + (1.04 \times 5.948) + (0.732 \times 3.122)$	0.381799	59.4

Флаги

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

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в pmol/L, который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i HE4 составляет 20.0 - 1500.0 pmol/L.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Уровень HE4 не может интерпретироваться как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественного заболевания, а тест Alinity HE4 не следует применять в качестве теста для скрининга рака.
- Результаты Alinity i HE4 следует интерпретировать в совокупности с другими клиническими данными; симптомами, историей болезни и др.
- Если результаты теста на HE4 не соответствуют клинической картине, рекомендуется проводить дополнительное тестирование.
- Результаты теста Alinity i HE4 не должны использоваться взаимозаменяемо с результатами методик определения HE4 других изготовителей.
- Результаты теста Alinity i CA 125 II не должны использоваться взаимозаменяемо с результатами методик определения CA 125 других изготовителей при расчете ROMA.
- У пациенток с подтвержденным диагнозом рака яичника значения, полученные в тесте Alinity i HE4, могут быть такими же, как у здоровых женщин. Некоторые гистологические типы рака яичника (напр., мукоидные или герминогенные опухоли) редко экспрессируют HE4, поэтому для мониторинга пациенток с диагностированными мукоидными и герминогенными опухолями яичника не рекомендуется использовать тест Alinity i HE4.² С другой стороны, у женщин, не страдающих злокачественными заболеваниями, могут наблюдаться повышенные уровни антигена HE4.

- Правильность оценки при помощи ROMA не была подтверждена для следующих групп пациенток: ранее проходившие курс лечения злокачественной опухоли, проходящие курс химиотерапии в настоящее время и пациентки моложе 18 лет. Нарушение указанного способа выполнения тестов Alinity i HE4 и/или Alinity i CA 125 II или ошибка при расчете результатов могут привести к неточной оценке риска и выбору неправильной тактики лечения. В частности, ложно заниженный результат анализа(ов) может спровоцировать ошибочное предположение, что риск наличия эпителиального рака яичника незначительный, что, в свою очередь, может помешать пациентке своевременно получить специализированную медицинскую помощь.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (HAMA).^{28, 29} Образцы пациентов, содержащие HAMA, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах с применением моноклональных мышиных антител HE4 (подобных Alinity i HE4).²⁸
- Гетерофильные антитела в образцах пациентов могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя в иммуноанализе *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.³⁰
- Информацию об ограничениях анализа образцов см. в разделе СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ данной инструкции по применению.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

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

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

Процентное распределение (%) значений в тесте ARCHITECT HE4, установленных на материале 1626 образцов, забранных у женщин, суммировано в таблице ниже.

	Значения ARCHITECT HE4 (pmol/L)					
	0.0 - 70.0	70.1 - 140.0	140.1 - 500.0	500.1 - 1500.0	Выше 1500.0	
Процентное распределение (%)						
КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЕ						
Пременопауза	210	95.7	2.9	1.4	0.0	0.0
Постменопауза	190	81.6	13.7	4.7	0.0	0.0
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ						
Гинекологическое заболевание						
Пременопауза	306	91.2	6.9	1.3	0.3	0.3
Постменопауза	213	73.2	19.3	6.6	0.9	0.0
Беременность	50	98.0	2.0	0.0	0.0	0.0
Негинекологическое заболевание	49	32.7	49.0	12.2	6.1	0.0
ЗСН*	44	34.1	36.4	27.3	2.3	0.0

Значения ARCHITECT HE4 (pmol/L)						
	Кол-во	0.0 - 70.0	70.1 - 140.0	140.1 - 500.0	500.1 - 1500.0	Выше 1500.0
Процентное распределение (%)						
РАК						
Яичника						
Пременопауза	67	40.3	25.4	19.4	13.4	1.5
Постменопауза	247	24.3	17.0	30.0	17.8	10.9
Эндометрия	50	52.0	26.0	18.0	2.0	2.0
Молочной железы	50	38.0	38.0	12.0	6.0	6.0
Желудочно-кишечного тракта	50	68.0	18.0	14.0	0.0	0.0
Легкого	50	22.0	44.0	34.0	0.0	0.0
Мочевого пузыря	50	24.0	28.0	34.0	10.0	4.0

^aЗСН = застойная сердечная недостаточность

У девяноста шести процентов клинически здоровых женщин в период пременопаузы значения в тесте ARCHITECT HE4 составляли не более 70 pmol/L, а у 95% клинически здоровых женщин в период постменопаузы значения в тесте ARCHITECT HE4 составляли не более 140 pmol/L.

Оценка степени риска у пациенток с опухолевидным образованием придатков матки

Эффективность теста ARCHITECT HE4 в комбинации с тестом ARCHITECT CA 125 II при оценке риска обнаружения эпителиального рака яичника была установлена в ретроспективном внутреннем исследовании, проведенном среди пациенток с опухолевидными образованиями придатков матки, перенесших хирургическое вмешательство. Был разработан алгоритм для оценки риска эпителиального рака яичника (см. раздел РЕЗУЛЬТАТЫ, Алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника (ROMA) данной инструкции по применению). Алгоритм учитывает значения HE4 и CA 125, а также менопаузный статус пациентки. Алгоритм рассчитывает прогностическую вероятность обнаружения эпителиального рака яичника при операции. Всего в ретроспективном исследовании участвовало 494 женщины. В ходе данного исследования определялась прогностическая вероятность рака яичника, а также возможность стратификации пациенток на группы высокого и низкого рисков обнаружения рака яичника на основании значений ROMA.

Стратификация по группам низкого и высокого рисков

Для стратификации пациенток на группы риска по обнаружению эпителиального рака яичника применялся алгоритм расчета риска злокачественных опухолей яичника. Чтобы получить уровень специфичности 75% для комбинации тестов ARCHITECT HE4 и ARCHITECT CA 125 II, использовались следующие граничные уровни:

Пациентки в пременопаузе

Значение ROMA $\geq 7.4\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Значение ROMA $< 7.4\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Пациентки в постменопаузе

Значение ROMA $\geq 25.3\%$ = Высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника

Значение ROMA $< 25.3\%$ = Низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника

В следующей таблице суммированы данные по стратификации пациенток в группе высокого риска обнаружения эпителиального рака яичника среди всех 494 пациенток (229 в период пременопаузы и 265 в период постменопаузы) с опухолевидными образованиями придатков матки при помощи ROMA при уровне специфичности 75% в соответствии с менопаузным статусом. Чувствительность стратификации пациенток, страдающих эпителиальным раком яичника I - IV стадии, в группе высокого риска составляла 93% при уровне специфичности 75% (т. е. 75% пациенток с доброкачественными

опухолевидными образованиями придатков матки были выделены в группу низкого риска). Значения положительных и отрицательных прогнозов составляли 58% и 97% соответственно.

	Пациентки в пременопаузе		Пациентки в постменопаузе	
	Значение ROMA < 7.4%	Значение ROMA $\geq 7.4\%$	Значение ROMA < 25.3%	Значение ROMA $\geq 25.3\%$
ЭРЯ ^a совместно с HbH30 ^b	7/34 (21%)	27/34 (79%)	12/116 (10%)	104/116 (90%)
ПМЦ	5/16 (31%)	11/16 (69%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
ЭРЯ, стадии I - II	1/7 (14%)	6/7 (86%)	7/28 (25%)	21/28 (75%)
ЭРЯ, стадии I - IIIC ^c	1/8 (12%)	7/8 (88%)	7/39 (18%)	32/39 (82%)
ЭРЯ, стадии I - IV	1/16 (6%)	15/16 (94%)	8/108 (7%)	100/108 (93%)
ЭРЯ, стадии III - IV	0/9 (0%)	9/9 (100%)	1/80 (1%)	79/80 (99%)
ЭРЯ, неустановленная стадия	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Доброкачественная опухоль	147/195 (75%)	48/195 (25%)	112/149 (75%)	37/149 (25%)

^a ЭРЯ = эпителиальный рак яичника

^b HbH30 = низкая вероятность наличия злокачественной опухоли

^c ЭРЯ в стадиях I - IIIB и стадии IIIC (сальник – отрицательные симптомы, лимфоузлы – положительные).

Мониторинг статуса заболевания у пациенток с диагностированным эпителиальным раком яичника

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT HE4 в качестве вспомогательного средства мониторинга статуса заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника, в котором оценивались изменения уровней HE4 на материале серийных образцов сыворотки крови от 76 пациенток относительно изменений в статусе заболевания. Исследование включало всего 430 пар наблюдений, а среднее число наблюдений на одну пациентку составило 6.7. Положительное изменение уровня HE4 было определено как увеличение значения по крайней мере на 25% по сравнению со значением результата предыдущего анализа. Этот уровень изменения учитывает аналитическую вариабельность теста. Данные представлены в таблице ниже.

Изменение стадии заболевания на последовательную пару			
Изменение концентрации HE4	Отсутствие прогрессии	Прогрессия	Общее
менее 25%	289	59	348
больше или равно 25%	42	40	82
Общее	331	99	430

Сорок процентов (40%) или 40/99 последовательных пар образцов от пациенток с прогрессией заболевания продемонстрировали увеличение концентрации HE4 более или равное 25%. Восемьдесят семь процентов (87%) или 289/331 последовательной пары образцов от пациенток без прогрессии заболевания продемонстрировали концентрацию HE4 менее 25%. Суммарная согласованность данного исследования составила семьдесят семь процентов (77%) или 329/430. Врачи-клиницисты могут использовать другой уровень изменения концентрации HE4 в процентах, отражающий предпочтение относительно таких параметров, как чувствительность и специфичность. В следующей таблице приведены результаты по чувствительности и специфичности теста ARCHITECT HE4 при различных процентах изменений концентраций в тесте ARCHITECT HE4, а также значения положительного прогноза (ЗПП) и значения отрицательного прогноза (ЗОН) для исследованной популяции

(99 последовательных пар от пациенток с прогрессией заболевания и 331 последовательная пара от пациенток с отсутствием прогрессии).

Процент (%) изменений в HE4	Чувствительность ^a (%)	Специфичность ^b (%)	ЗПП ^c (%)	ЗОП ^d (%)
10	57	75	40	85
20	48	84	48	85
25	41	87	49	83
50	31	94	60	82
75	21	97	66	80
100	18	98	69	80

^a Чувствительность - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%, забранных от пациенток с прогрессией заболевания/общее количество последовательных пар, забранных от пациенток с прогрессией заболевания)

^b Специфичность - 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%, забранных от пациенток без прогрессии заболевания/общее количество последовательных пар, забранных от пациенток без прогрессии заболевания)

^c ЗПП = 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%, забранных от пациенток с прогрессией заболевания/общее количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 $\geq$ 25%)

^d ЗОП = 100 x (количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%, забранных от пациенток без прогрессии заболевания/общее количество последовательных пар с увеличением концентрации HE4 < 25%)

■ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. На анализаторе Alinity i и системе ARCHITECT i System используются одни и те же реагенты и соотношения образца/реагента.

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP05-A2.³¹ Исследование проводилось с использованием 1 серии HE4 Реагентов (Alinity i HE4 Reagent Kit), 1 серии HE4 Калибраторов (Alinity i HE4 Calibrators) и 1 серии HE4 Контрольных материалов (Alinity i HE4 Controls) на 1 анализаторе. Три контроля и 5 панелей сыворотки крови человека были протестированы не менее чем в 2 повторных 2 раза в день в течение 20 дней.

Образец	Кол-во	Среднее (pmol/L)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий контроль	120	49.5	1.34	2.7	1.48	3.0
Средний контроль	120	170.4	5.24	3.1	5.79	3.4
Высокий контроль	120	691.3	20.53	3.0	22.89	3.3
Панель 1	119	1.8	0.09	4.9	0.13	7.2
Панель 2	120	36.1	1.01	2.8	1.34	3.7
Панель 3	120	169.9	4.26	2.5	5.13	3.0
Панель 4	119	1074.3	31.06	2.9	34.62	3.2
Панель 5	120	1336.9	40.98	3.1	52.97	4.0

^a Включает вариативность внутри серии, между сериями и между днями.

Нижние границы измерения

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP17-A2.³² Исследование проводилось с использованием 3 серий HE4 Реагентов (Alinity i HE4 Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже.

	pmol/L
ПБ ^a	0.3
ПО ^b	0.5
ПКО ^c	2.0

^a ПБ определен как 95-й перцентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в $n \geq 60$ повторях.

^b ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторях.

^c ПКО определен как самая низкая концентрация с общей допустимой ошибкой $\leq 30\%$ по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторях.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP06-A.³³

Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения 20.0 - 1500.0 pmol/L.

Аналитическая специфичность

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Кросс-реактивность перечисленных ниже онкомаркеров была оценена при помощи теста ARCHITECT HE4. Онкомаркеры подготавливались с использованием калибратора ARCHITECT HE4 Calibrator A, чтобы получить указанные ниже концентрации. Значения реактивности, превышающие 15 pmol/L HE4 (ПО) не наблюдались.

Онкомаркер	Концентрация онкомаркера
CA 125, CA 15-3 и CA 19-9	до 3500 U/mL
Раковый эмбриональный антиген (CEA)	до 1000 µg/L
α-Фетопrotein (AFP)	до 400 µg/L

Интерференция

Исследования интерференции проводились в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).³⁴

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества и потенциально интерферирующие препараты[†]

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Проводились исследования выхода для сравнения сывороток крови, содержащих следующие терапевтические средства и эндогенные вещества в указанных концентрациях интерферента, с контрольными сыворотками крови. Данные представлены в таблицах ниже.

Терапевтическое средство	Концентрация интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
Карбоплатин	500 µg/mL	99 - 105	102
Цисплатин	165 µg/mL	97 - 98	98
Клотримазол	0.3 µg/mL	99 - 103	101
Циклофосфамид	500 µg/mL	101 - 106	104
Дексаметазон	10 µg/mL	97 - 105	101
Доксорубин	1.16 µg/mL	100 - 105	103
Лейковорин	2.68 µg/mL	102 - 105	104
Мелфалан	2.8 µg/mL	98 - 104	101
Метотрексат	45 µg/mL	96 - 100	98
Паклитаксел	3.5 ng/mL	101 - 102	102

Эндogenous вещество	Концентрация интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
Билирубин	20 mg/dL	91 - 102	98
Гемоглобин	500 mg/dL	104 - 113	108
Низкая концентрация протеина	3 g/dL	95 - 110	104
Высокая концентрация протеина	12 g/dL	98 - 102	100
Триглицериды	3000 mg/dL	96 - 102	98

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Концентрация HE4 (pmol/L) с потенциальным интерферентом}}{\text{Концентрация HE4 (pmol/L) в контроле}} \times 100$$

† Не испытано в России.

Другие потенциально интерферирующие условия

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Шесть образцов, положительных на НАМА, и шесть образцов, положительных на ревматоидный фактор (RF), были оценены в указанных диапазонах концентраций интерферентов. Данные представлены в таблице ниже.

Клинические условия	Диапазон концентрации интерферента	Диапазон выхода (%)	Средний % выхода
НАМА†	54 - 327 ng/mL	93 - 114	102
RF	21 - 445 IU/mL	98 - 111	103

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Наблюдаемая концентрация HE4 (pmol/L)}}{\text{Ожидаемая концентрация HE4 (pmol/L)}} \times 100$$

† Не испытано в России.

Сравнение методов

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии Passing-Bablok.³⁵

		Единицы	Кол-во	Коефф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентраций
Alinity i HE4 в сравн. с ARCHITECT HE4	Сыворотка крови	pmol/L	134	1.00	-2.61	0.97	29.5 - 1466.0

Также было проведено исследование на выявление значения ROMA в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с использованием метода регрессии Passing-Bablok.³⁵ Для расчета значения ROMA используется прогностический индекс.

		Единицы	Кол-во	Коефф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Alinity i ROMA в сравн. с ARCHITECT ROMA	Пременопауза	%	191	1.00	0.04	0.93	1.0 - 99.2
	Постменопауза	%	234	1.00	0.23	0.98	2.0 - 97.6

Эффект высокой дозы

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Эффект высокой дозы представляет собой явление, при котором образцы с высокой концентрацией могут демонстрировать результаты в пределах динамического диапазона теста.

При исследовании образцов с уровнем антигена HE4 приблизительно до 94 000 pmol/L в тесте ARCHITECT HE4 эффекта высокой дозы не наблюдалось.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-2169.
- Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
- Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
- Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
- Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* 2000;60:6281-6287.
- Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-385.
- Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu, S, et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol* 2005;96:684-694.
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63: 3695-3700.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
- Bray F, Loos AH, Tognazzo S, et al. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer* 2005;113:977-990.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-S14.
- ACOG Practice Bulletin No. 83. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201-214.
- Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, et al. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72(4):659-664.
- Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-123.
- Roman LD, Mderspach LI, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):493-500.
- DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
- Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 112:40-46.
- Food and Drug Administration Website. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for K072939 (Fujirebio Diagnostics, Inc. HE4 EIA Kit). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K072939.pdf. По состоянию на 24 августа 2016 г.
- Allard J, Somers E, Theil R, et al. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring of patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26(15S May 20 Supplement):5535.

22. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
23. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
24. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
27. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
28. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
29. Schrott RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
30. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Формат чисел:

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

Используемые символы

	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
CONJUGATE	Конъюгат
INVERSIONS PERFORMED	Переворачивать (кол-во) раз
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
MICROPARTICLES	Микрочастицы
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США
REF	Каталожный номер
SN	Серийный номер

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



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

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

Редакция: март 2018 г.

©2016, 2018 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению "HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit)" для России.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2-8°C в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматическим поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению.

Хранение изделий должно осуществляться при температуре от 2°C до 8°C в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим.

СРОК ГОДНОСТИ

12 месяцев при хранении в рекомендованных условиях (2-8°C).

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 12 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

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

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

Класс отходов – Б.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ, КОТОРЫМ СООТВЕТСТВУЕТ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Национальные стандарты и нормативная документация, применяемые к МИ:

ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р 51088-2013, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014, ГОСТ Р EN 13612-2010, ГОСТ Р 53022.2-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» (в редакции Постановления Правительства РФ от 17.07.2014г. № 670), Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н (с изменениями согласно Приказу МЗ РФ от 25 сентября 2014г. N 557н), Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОТРЕБИТЕЛЬ

Медицинское изделие HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) предназначено для использования в различных клиничко-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора Alinity i.

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения антигена HE4 в сыворотке крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием HE4 Реагенты (Alinity i HE4 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства мониторинга рецидива или прогрессирования заболевания у пациенток с эпителиальным раком яичника. Серийное тестирование на определение значений концентраций HE4 у пациентов должно использоваться в сочетании с другими клиническими методами мониторинга рака яичника. Тест также предназначен для использования в сочетании с тестом Alinity i CA 125 II в качестве вспомогательного средства оценки риска развития эпителиального рака яичника у женщин с объемными образованиями придатков матки в менопаузе и постменопаузе, которым предстоит хирургическое вмешательство. Результаты должны интерпретироваться в сочетании с другими методами в соответствии со стандартными инструкциями по клиническому ведению пациента.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

К

Abbott

Abbott GmbH & Co. KG
Rauhenberg-Ring 2
79076 Wiesbaden



Handwritten signature in blue ink.

Öffentliche Beglaubigung

Es wird öffentlich beglaubigt, dass

Handwritten: Herr
Lutzmann, Klaus, Abbott GmbH & Co. KG
Rauhenberg-Ring 2 79076 Wiesbaden

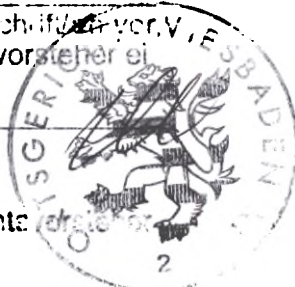
die vor - *un* - stehende / die Unterschrift von V.
dem unterzeichneten Ortsgerichtsvorsteher ei
gehändig vollzogen hat / haben.

Wiesbaden, den

Tag der 7.90/20

Geb. nach Geb. 2

Ortsgerichts



Перевод с немецкого и английского языков на русский язык

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2,
65205 Висбаден
п/я 1303, 65011 Висбаден

Тел: + 49 61 22 58 0
Факс: + 49 61 22 58 1244

Подпись: /подписано/

Дата: 02 ноября 2020 г.

Заман Кхан (Zaman Khan)
Заместитель директора
по нормативно-правовому регулированию
Регион ЕБВА и Пакистан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден-Делькенхайм
Германия

*/Печать: Эбботт
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден/*

Официальное засвидетельствование

Настоящим официально удостоверяется, что г-н Заман Хан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ Макс-Планк-Ринг 2, 65205 Висбаден,
собственноручно поставил вышестоящую подпись в присутствии
подписавшегося председателя местного суда.

Висбаден, 02.11.2020 г.

№ в реестре 790/20

Поплина в соответствии с Положением о сборах в размере 6 евро
оплачена

/подписано/

Председатель местного суда

*/Печать: Местный суд г. Висбаден XI * 2/*

/Подписано: Заман Кхан (Zaman Khan)/

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

Перевод с немецкого и английского языков на русский язык выполнен переводчиком
Шатневым Ильей Алексеевичем



Российская Федерация. Город Москва

Девятнадцатого ноября две тысячи двадцатого года.

Я, Бахтадзе Эльмира Юрьевна, нотариус г. Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Шатнева Ильи Алексеевича.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №77/52-н/77-2020- 6-1494

Взыскано по тарифу 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --



Бахтадзе

Э.Ю. Бахтадзе

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью.....08.....лист.....08
Нотариус.....(

