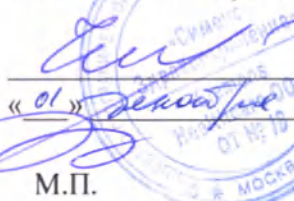


«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель направления по
регистрации продукции для in vitro
диагностики, иммунохимия, гематология
и гемостаз

ООО «Сименс Здравоохранение»


Е.А. Чигринец
«01» декабря 2022 г.
М.П.

«СОГЛАСОВАНО»

Директор клинических исследований и
дополнительных сервисов Дирекции
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»


Я.Э. Новикова
«01» декабря 2022 г.
М.П.

**Инструкция по применению
медицинского изделия для диагностики in vitro**

**«Набор реагентов для количественного определения ракового антигена СА
15–3 (BR-MA)/BR-MA (СА 15–3) на анализаторах
иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 СА 15–3
(BR-MA))»**



КОПИЯ



ROBERT A. SALISBURY
NOTARY PUBLIC

*Irish Square, Upper Denbigh Road
St Asaph, Denbighshire,
LL17 0RN
Tel: + 44(0)1745 335210
Email: rasnotary@salisburys.com*

TO ALL TO WHOM these presents shall come, I, **ROBERT ANDREW SALISBURY, NOTARY PUBLIC** duly admitted and sworn, authorised to practise throughout England and Wales, **DO HEREBY CERTIFY :**

that **Ms OI YAN LAM** has signed the Certificate annexed hereto comprising 1 page stamped by me, and **I FURTHER CERTIFY** that she is authorised to sign such Certificate on behalf of Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited.

I FURTHER CERTIFY THAT the said document bearing my signature and stamp, full faith and credit are due and ought to be given in Judicature and thereout.

IN FAITH AND TESTIMONY whereof I, the said Notary, have subscribed my name and set and affixed my seal of office at St Asaph, North Wales, UK

1st day of November 2022

R.A. Salisbury

**R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC**



Regulated by The Faculty Office

26 October 2022

Letter of Declaration

To Whom it May Concern:

This is to certify that the attached document is the Instructions for Use for:

Reagent of Kit for the quantitative determination of cancer antigen CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3)
on immunochemiluminescent analyzers of the Immulite 2000 series (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

For and on behalf of

Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited

Company Stamp

By:

Kate Lam.

Oi Yan Lam
Regulatory Affairs Manager



R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd

Glyn Rhonwy
Llanberis Caernarfon Gwynedd
UK LL55 4EL

+441286871871
www.siemens-healthineers.com

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов серии IMMULITE 2000 — для количественного измерения антигена CA15-3 в человеческой сыворотке в качестве вспомогательного средства для выявления рецидива у пациенток, ранее получавших терапию рака молочной железы II и III стадии, а также ведения пациенток с метастатическим раком молочной железы, а именно наблюдения за прогрессированием заболевания или ответом на лечение. Тестирование значений CA15-3 в серии у пациенток должно использоваться наряду с другими клиническими методами для раннего выявления рецидива заболевания II и III стадии и наблюдения за ответом у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Каталожный номер: **L2KBR2** (200 тестов)

Код теста: **BRM** Цвет: **Коричневый**

Уровни антигена CA15-3 в конкретном образце, определенные с помощью тестов разных производителей, могут отличаться из-за различий в методах анализа и специфичности реагентов. В результатах, сообщаемых лабораторией врачу, должна содержаться информация об использованном для измерения уровней антигена CA15-3 тесте. Значения, полученные с использованием разных тест-систем, не могут считаться взаимозаменяемыми. Перед сменой используемой тест-системы лаборатория должна подтвердить значения базового уровня для пациентов, проходящих регулярный мониторинг по данному маркеру.

Краткое описание и пояснение

IMMULITE 2000 BR-MA — это иммунометрический анализ для определения антигена CA15-3 в сыворотке. CA15-3 — полиморфный эпителиальный муцин с высокой молекулярной массой (300–450 кДа)¹. Гетерогенные связанные с раком молочной железы муцины состоят из повторов сердцевинных последовательностей полипептидов и внешней оболочки углевода.²⁻¹⁰ Значения CA15-3 в сыворотке увеличиваются с клинической стадией рака молочной железы, с достижением максимума на стадии метастазирования.¹¹⁻¹⁵ Последовательные измерения CA15-3 наиболее полезны как индикатор ответа на терапию.¹⁶⁻²⁰

© 2017-2020 Siemens Healthcare Diagnostics. Все права защищены.

Siemens Healthcare Diagnostics, Inc. Tarrytown, NY 10591-5097 USA

IMMULITE 2000 Набор реагентов для определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) (PIR2KBR-21_RU, 2020-08-04)

1 — русский

Измерение антигена СА15-3 более чувствительно и специфично, чем определение карциноэмбрионального антигена (СЕА — carcinoembryonic antigen), меньший процент положительных результатов наблюдается для доброкачественных поражений молочной железы, цирроза печени и других карцином — 99,9 % сыворотки, собранной у здоровых добровольцев, содержало менее 40 ЕД/мл СА15-3.²² Уровень СА15-3 не повышается во время беременности. Процент повышенных значений при раке молочной железы может достигать 98 %, но это главным образом зависит от стадии опухоли в исследуемой популяции пациенток. Повышение уровней также выявляли у больных раком легких (63 %) и раком яичников (80 %).

Принципы проведения теста

IMMULITE 2000 BR-MA — это двухэтапный последовательный хемилюминесцентный иммунометрический анализ.

Циклы инкубации: 2 × 30 минут

Взятие образцов

Для очистки липемических образцов рекомендуется использовать ультрацентрифугу.

Если образец гемолизирован, это может свидетельствовать о его неправильной обработке перед поступлением в лабораторию. Результаты такого образца следует интерпретировать с осторожностью.

Центрифугирование образцов сыворотки до завершения формирования сгустка может привести к появлению фибрина в образце. Чтобы предотвратить получение ошибочных результатов в связи с наличием фибрина, перед центрифугированием образца убедитесь, что произошло полное формирование сгустка. Для некоторых образцов, особенно взятых у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может потребоваться увеличенное время свертывания.

При использовании пробирок для сбора крови разных производителей могут быть получены разные результаты в зависимости от используемых материалов и добавок, включая гель и физические барьеры, активаторы свертывания и/или антикоагулянты. Характеристики IMMULITE 2000 BR-MA не были проверены со всеми возможными типами пробирок. Для получения дополнительной информации о проверенных пробирках см. раздел, посвященный альтернативным типам образцов.

Необходимый объем: 5 мкл сыворотки

Хранение: 5 дней при температуре 2–8°C^{27,28} или 2 месяца при –20°C.

Предупреждения и предостережения

Для диагностики *in vitro*.

ВНИМАНИЕ! Изделие содержит материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

H412	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
P273, P501	Не допускать попадания в окружающую среду. Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями. Содержит: Натрия азид; калибраторы BR-MA

Реагенты: Храните при температуре 2–8°C. Утилизируйте согласно действующему законодательству.

Соблюдайте общие меры предосторожности и обращайтесь со всеми компонентами как с источниками инфекции. Исходные материалы, полученные из человеческой крови, были протестированы и не дали положительного результата на сифилис, антитела к ВИЧ 1 и 2, поверхностный антиген гепатита В и антитела к гепатиту С.

В качестве консерванта добавлен натрия азид, концентрация которого составляет менее 0,1 г/дл. В момент утилизации промойте большим количеством воды, чтобы предотвратить скопление потенциально взрывоопасных азидов металла в свинцовых и медных водопроводных трубах.

Хемилюминесцентный субстрат: Избегайте загрязнения и воздействия прямого солнечного света. (См. вкладыш.)

Вода: Используйте дистиллированную или деионизированную воду.

Поставляемые материалы

Компоненты поставляются в виде набора. Этикетки на внутренней коробке необходимы для анализа.

BR-MA Bead Pack (Упаковка с шариками) (L2BR12)

Со штрихкодом. 200 шариков, покрытых антилигандом. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KBR2: 1 упаковка

BR-MA Reagent Wedge (Клин с реагентом) (L2BRA2)

Со штрихкодом. 11,5 мл меченных лигандом моноклональных мышинных антител к CA15-3 в буфере из сыворотки с консервантом. 11,5 мл щелочной фосфатазы (полученной из кишечника телят), конъюгированной с моноклональными мышинными антителами к CA15-3 в буфере, с консервантом. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KBR2: 1 клин

Перед использованием оторвите верхнюю часть этикетки по перфорации, стараясь не повредить штрихкод. Снимите фольгу с поверхности клина. Защелкните скользящую крышку в направляющих на поверхности клина.

BR-MA Adjustors (Калибраторы) (LBRL, LBRH)

Два флакона (высокий и низкий) лиофилизированного CA15-3 в матриксе из нечеловеческой сыворотки с консервантом. Растворите содержимое каждого флакона, добавив в него **3,0 мл** дистиллированной или деионизированной воды. Смешайте, осторожно взбалтывая круговыми движениями или переворачивая, пока лиофилизированный материал не растворится полностью. Возьмите аликвоту и заморозьте. Стабильны при –20°C в течение 6 месяцев после растворения.

L2KBR2: 1 набор

Перед калибровкой наклейте соответствующие аликвотные наклейки со штрихкодом (из набора) на пробирки образцов таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

Материалы, поставляемые отдельно

Разбавитель 2/Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Для разведения образцов пациентов на борту. Один флакон, содержащий концентрированный (готовый к использованию) белковый матрикс нечеловеческого происхождения/буфер с консервантом. Хранение: 30 дней (после вскрытия) при 2–8°C или 6 месяцев (в аликвотах) при –20°C.

L2M2Z: 25 мл **L2M2Z4:** 55 мл

В комплект поставки входят этикетки со штрихкодами для работы с разбавителем. Перед использованием наклейте соответствующую этикетку на пробирку образца 16 × 100 мм таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

L2M2Z: 3 этикетки **L2M2Z4:** 5 этикеток

L2SUBM: Хемилюминесцентный субстрат/Chemiluminescent substrate module

L2PWSM: Промывающий раствор/Probe wash module

L2KPM: Очищающий раствор/Probe cleaning kit

LRXT: Реакционные пробирки/Immolute disposable sample cups (одноразовые)

L2ZT: 250 Пробирок для разбавителей/Diluent tubes (16 × 100 мм)

L2ZC: 250 крышек к пробиркам для разбавителей/Diluent tube caps.

Также требуются

Дистиллированная или деионизированная вода, пробирки; контрольные образцы

Процедура анализа

Обратите внимание, что для оптимальной эффективности важно выполнять все процедуры регулярного обслуживания, описанные в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

См. инструкции по подготовке, настройке, разведению, калибровке, анализу и контролю качества в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

Рекомендуемый интервал калибровки: 2 недели

Образцы контроля качества: Выполняйте контроль качества с частотой, указанной в нормативных актах или требованиях к аккредитации.

Используйте не менее двух уровней контрольных образцов или пулы сыворотки (низкий и высокий) CA15-3.

Компания Siemens Healthcare Diagnostics рекомендует использовать коммерчески доступные материалы для контроля качества как минимум 2 уровней (низкий и высокий). Для получения достоверных данных результаты по контрольным образцам должны находиться в указанном для системы диапазоне или диапазоне, установленном согласно принятой лабораторией схеме КК.

Ожидаемые значения

В общей сложности 221 образец у предположительно здоровых взрослых женщин собрали в двух клинических центрах в северо-восточной и южной части США. 119/221 (54 %) были получены от женщин в период пременопаузы и 102/221 (46 %) от женщин в период постменопаузы.

Тест IMMULITE BR-MA на этих образцах показал результаты в диапазоне 6,4–58 ЕД/мл с медианой 21,6 ЕД/мл. В следующей таблице показано распределение значений CA15-3 в этих образцах.

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл
					n (%)
В период пременопаузы	119	20,5	20,2	36,5	4 (3 %)
В период постменопаузы	102	24,3	22,8	46,8	8 (8 %)
Все	221	22,3	21,6	38,4	12 (5 %)

Образцы женщин в период предменопаузы из одного из клинических центров были также проверены с помощью IMMULITE 2000 BR-MA. Результаты варьировались в диапазоне от 7,4 до 42,9 ЕД/мл с медианным значением 21,0 ЕД/мл. В следующей таблице показано распределение значений IMMULITE 2000 BR-MA в этих образцах.

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл
					n (%)
В период пременопаузы	67	21,4	21,0	38,7	4 (6 %)

В этих исследованиях также участвовали беременные женщины и взрослые женщины, имеющие доброкачественные заболевания (молочной железы, печени, гинекологическими, легочными, ЖКТ, мочеполовой системы и аутоиммунных заболеваний), злокачественные заболевания помимо РМЖ (яичников, легких, шейки матки, желудка, почек, матки, толстой кишки, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка, прямой кишки, пищевода), пациентки с раком молочной железы (получающие лечение и получавшие лечение ранее и в данный момент наблюдаемые), которые предоставили один образец, а также пациентки с раком молочной железы, которые предоставили серию образцов на различных клинических стадиях заболевания. Распределение значений CA15-3 по IMMULITE и IMMULITE 2000 BR-MA у этих пациентов показано в следующих таблицах.

IMMULITE BR-MA

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл n (%)
Беременные	40	22,3	22,7	47,2	4 (10 %)
Доброкачественные	50	31,9	24,9	84,4	14 (28 %)
Злокачественные (не рак молочной железы)	69	68,1	37,5	234	34 (49 %)
Пациентки с раком молочной железы с одним образцом	96	150	26,7	317	34 (35 %)
Получавшие лечение по поводу рака молочной железы	94	29,3	22,0	51,6	15 (16 %)
Пациентки с раком молочной железы с серией образцов	830	121	34,7	458	374 (45 %)

IMMULITE 2000 BR-MA

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл n (%)
Беременные	40	21,1	20,7	42,6	4 (10 %)
Доброкачественные	50	29,9	24,0	75,1	13 (26 %)
Злокачественные (не рак молочной железы)	28	62,6	33,8	249	11 (39 %)
Пациентки с раком молочной железы с одним образцом	49	85,0	30,1	475	20 (41 %)
Пациентки с раком молочной железы с серией образцов	267	168	39,1	796	136 (51 %)

Эти пределы можно рассматривать только в качестве *рекомендованных*. В каждой лаборатории должны быть утверждены собственные референтные диапазоны.

Ограничение

Гетерофильные антитела человеческой сыворотки могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами в составе реагента, приводя к интерференции в *in vitro* иммуноанализе. [См. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.]

Для образцов пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться интерференция, и, как следствие, аномальные результаты для образцов. Состав данных реагентов подобран таким образом, чтобы минимизировать риск интерференции; однако в редких случаях возможно взаимодействие между компонентами некоторых сывороток и веществами в составе теста. Для диагностических целей результаты этого анализа следует использовать с учетом клинической картины, анамнеза и других исследований.

Характеристики теста

Характеристики теста представлены в таблицах и на графиках. Результаты выражаются в ЕД/мл. (Если не указано иное, все результаты были получены на образцах сыворотки, собранных в пробирки без гелевых барьеров или вспомогательных веществ, способствующих свертыванию.)

Рабочий диапазон: 1–300 ЕД/мл

Тест прослеживаем до внутреннего стандарта, созданного с использованием проверенных материалов и процедур измерения.

Аналитическая чувствительность: 1,0 ЕД/мл

Эффект высокой дозы (Hook Effect): не обнаружен до 80 000 ЕД/мл

Воспроизводимость: Статистика рассчитана для шести образцов с разными уровнями СА15-3. Образцы анализировали в дублях в течение 20 дней, по 2 раза в день, выполнив в общей сложности 40 постановок и 80 повторностей. (См. таблицу «Воспроизводимость».)

Линейность: Образцы анализировали в различных разведениях. (Репрезентативные данные представлены в таблице «Линейность».)

Эффект добавленной концентрации: Проводилась оценка образцов с добавлением трех растворов СА15-3 в соотношении 1 к 19 (360, 780 и 1520 ЕД/мл). (Репрезентативные данные представлены в таблице «Эффект добавленной концентрации».)

Специфичность: Антитело обладает высокой специфичностью к СА15-3. (См. таблицу «Специфичность».)

Билирубин: Наличие билирубина в концентрации до 200 мг/л не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Биотин:

Уровень биотина по результатам теста (нг/мл)	Концентрация антигена BR-MA (CA15-3) (ЕД/мл)	
	20,4	40,3
Отклонение (%)		
100	–3	–5
250	–4	–23
500	–72	–53
1500	–89	–93

Образцы, содержащие биотин в концентрации 100 нг/мл, демонстрируют изменения результатов равные 10 % или менее. Концентрации биотина выше указанной могут привести к ложнозаниженным результатам для образцов пациента.

Рекомендуемая доза биотина, принимаемого с пищей, составляет для взрослых 30 мкг/сут. Продаваемые без рецепта пищевые добавки, рекламируемые как средства для улучшения здоровья волос, кожи и ногтей, могут содержать 5–100 мг биотина в одной таблетке, и их **рекомендуется** принимать по несколько штук в сутки. Фармакокинетические исследования у здоровых взрослых испытуемых, получавших перорально 5 мг, 10 мг и 20 мг биотина, показали, что концентрации биотина в сыворотке у них могли достигать соответственно 73 нг/мл, 141 нг/мл и 355 нг/мл.²⁹ У испытуемых, принимавших до 300 мг биотина в сутки, концентрации биотина в плазме могли достигать 1160 нг/мл.³⁰

Гемолиз: Наличие гемоглобина в концентрации до 381 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Липемия: Наличие триглицеридов в концентрации до 3000 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Альтернативный тип образца: Чтобы оценить влияние альтернативных типов образцов, пробы крови 16 добровольцев были собраны в чистые и гепаринизированные пробирки, пробирки с EDTA и вакуумные пробирки Becton Dickinson SST*. В одинаковые объемы сопоставляемых образцов добавили различные концентрации CA15-3, чтобы получить значения во всем диапазоне калибровки анализа, и затем провели анализ с помощью теста IMMULITE 2000 BR-MA.

(Гепарин) = 1,02 (сыворотка) – 2,4 ЕД/мл
r = 0,990

(EDTA) = 1,08 (сыворотка) – 6,9 ЕД/мл
r = 0,982

(SST) = 1,06 (чистые пробирки) – 2,5 ЕД/мл
r = 0,997

Средние значения:

106 ЕД/мл (гепарин)

108 ЕД/мл (EDTA)

110 ЕД/мл (SST)

106 ЕД/мл (сыворотка)

Сравнение методов 1: Анализ сравнивали с коммерчески доступным иммуноанализом (набор А) на 500 образцах пациентов в клиническом центре в северо-восточной части США. В этом клиническом центре исследовали образцы, взятые у предположительно здоровых небеременных и беременных женщин и пациенток с раком молочной железы, злокачественными и доброкачественными заболеваниями. Было выполнено качественное сравнение IMMULITE 2000 BR-MA с набором А с использованием 95-го перцентиля нормальных референтных диапазонов двух анализов (38 ЕД/мл для IMMULITE 2000 BR-MA и 34,8 ЕД/мл для набора А).

Набор А	IMMULITE 2000 BR-MA		Совпадение положительных результатов	Совпадение отрицательных результатов
	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл		
> 34,8 ЕД/мл	128	8	94,1 %	84,1 %
≤ 34,8 ЕД/мл	58	306		

Совпадение: 86,8 %

95 % доверительный интервал для совпадения положительных результатов: 88,7–97,4 %

95 % доверительный интервал для совпадения отрицательных результатов: 80,3–87,8 %

Измерения CA15-3 в 447 образцах, оказавшихся в рабочем диапазоне обоих анализов, сравнивали с помощью линейной регрессии:

$$(IML\ 2000) = 1,04 (\text{набор A}) + 7,66 \text{ ЕД/мл}$$
$$r = 0,85$$

Наклон (slope), 95 % ДИ: 0,98, 1,10

Точка пересечения с осью ОУ (intercept), 95 % ДИ: 5,37, 9,95

Средние значения:

37,2 ЕД/мл (IMMULITE 2000)

28,4 ЕД/мл (набор A)

Сравнение методов 2: В этом же исследовании IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с IMMULITE BR-MA на 466 образцах с помощью линейной регрессии:

$$(IML\ 2000) = 1,02 (IML) + 0,90 \text{ ЕД/мл}$$
$$r = 0,99$$

Наклон (slope), 95 % ДИ: 1,01, 1,04

Точка пересечения с осью ОУ (intercept), 95 % ДИ: 0,04, 1,76

Средние значения:

44,7 ЕД/мл (IMMULITE 2000)

42,8 ЕД/мл (IMMULITE)

Клиническая эффективность

В клиническом исследовании, проведенном в северо-восточной части США, тестировали серии образцов 35 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, и 15 пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, и сравнивали с клиническим анамнезом этих пациенток.

Анализ рассмотренных случаев показал, что результаты IMMULITE 2000 BR-MA являются единообразными, неединообразными или сомнительными по отношению к клиническому статусу, если соответственно более половины, менее половины или ровно половина результатов образцов, исследованных для случая, согласовывались с клиническим статусом.

Измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 28 из 35 (80 %) пациенток, наблюдаемых на предмет рецидива. Среди оставшихся пациенток у 3 (9 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 4 (11 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

По всему 121 образцу 35 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, измерения IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с клиническим статусом пациенток:

IMMULITE 2000		
Клинический статус	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл
Активный	27	9
NED*	20	65

Совпадение: 76 %

Чувствительность (95 % ДИ): 75 % (58–88 %)

Специфичность (95 % ДИ): 76 % (66–85 %)

PPV* (95 % ДИ): 57 % (42–72 %)

NPV* (95 % ДИ): 88 % (78–94 %)

* NED — отсутствуют доказательства о наличии заболевания

PPV — положительное прогностическое значение

NPV — отрицательное прогностическое значение

У пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 12 из 15 (80 %) пациенток. Среди оставшихся пациенток у 1 (7 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 2 (13 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

По всем 67 образцам 15 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с клиническим статусом пациенток:

IMMULITE 2000		
Клинический статус	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл
Активный	55	10
NED*	1	1

Совпадение: 84 %

Чувствительность (95 % ДИ): 85 % (74–92 %)

Специфичность (95 % ДИ): 50 % (1–99 %)

PPV* (95 % ДИ): 98 % (91–100 %)

NPV* (95 % ДИ): 9 % (0–41 %)

* NED — отсутствуют доказательства о наличии заболевания

PPV — положительное прогностическое значение

NPV — отрицательное прогностическое значение

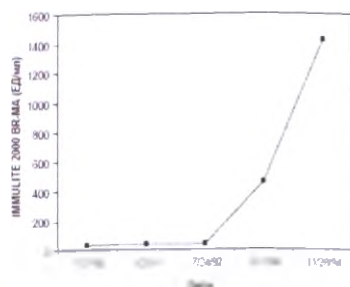
IMMULITE BR-MA показал схожие результаты в двух клинических исследованиях, проведенных в северо-восточной и южной части США. Серии образцов 99 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, и 80 пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, тестировали с помощью IMMULITE BR-MA и сравнивали с клиническим анамнезом этих пациенток.

Измерения с помощью IMMULITE BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 80 из 99 (81 %) пациенток, наблюдаемых на предмет рецидива. Среди оставшихся пациенток у 13 (13 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 6 (6 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

У пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 53 из 80 (66 %) пациенток. Среди оставшихся пациенток у 19 (24 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 8 (10 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

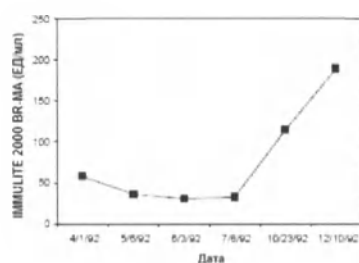
Репрезентативные профили пациентов, наблюдаемых на предмет рецидивирующего рака молочной железы и ответа на лечение, приведены на рисунках и в таблицах ниже.

Наблюдение за пациенткой с раком молочной железы II стадии (в мае 1988 г.) с помощью IMMULITE 2000 BR-MA (CA15-3). Изменения значений IMMULITE 2000 BR-MA, полученные в ходе длительного наблюдения, коррелируют с изменениями в состоянии заболевания.



Дата	ЕД/мл	Состояние заболевания
27.07.90	33,1	КТ грудной клетки — отрицательный результат, без изменений с 1988 г.
25.01.91	36,5	КТ грудной клетки — метастазы не обнаружены
24.07.92	38,9	Сканирование всего тела — повышенная активность радиофармпрепаратов, большое подозрение на метастазы
10.05.94	457	КТ брюшной полости, таза — множественные мелкие рентгенонепроницаемые узлы в легких
28.11.94	1426	КТ грудной клетки — небольшой двусторонний плевральный выпот

Наблюдение за пациенткой с раком молочной железы IV стадии (в декабре 1989 г.) с помощью IMMULITE 2000 BR-MA (CA15-3). Изменения значений IMMULITE 2000 BR-MA, полученные в ходе длительного наблюдения, коррелируют с изменениями в состоянии заболевания и лечением.



Дата	ЕД/мл	Состояние заболевания
01.04.92	58,1	Радиационная терапия — с 04.91 по 10.91
06.05.92	35,8	КТ показала множественные метастазы, уменьшившиеся в размере и количестве
03.06.92	30,3	Химиотерапия по схеме VAT (винбластин, адриамицин, тиотепа)
08.07.92	32,7	Рентгенологическое обследование грудной клетки — полож. рез.; в брюшной полости и тазу без изменений, стабильно
23.10.92	115	Визуализация костей показала метастазы в костях. КТ показала существенное увеличение метастазов в печени
10.12.92	189	Терминальный рак молочной железы

Список литературы

1. Kufe DW, et al. CA15.3 and related antigens as serum markers for monitoring breast cancer. Biennial International Breast Cancer Research Conference. 1987; A-16.
2. Bieglmayer C, et al. CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. Tumour Biol 1991;12(3):138-48.
3. Hayes DF, et al. Clinical and molecular investigations of the DF3 breast cancer-associated antigen. In: Ceriani RL, editor.
4. Breast cancer immunodiagnosics and immunotherapy. New York: Plenum, 1989: 45-53.
5. Price MR, et al. Multiple epitopes on a human breast carcinoma-associated antigen. Int J Cancer 1985;36:567-74.
6. Price MR, et al. Epitopes with diagnostic and prognostic significance co-expressed on a human breast carcinoma-associated antigen. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22(4):115-7.
7. Price MR, et al. Epitope analysis of monoclonal antibody NCRC-11 defined antigen isolated from human ovarian and breast carcinomas. Br J Cancer 1986;54:393-400.
8. Price MR, et al. Identification of a monoclonal antibody defined breast carcinoma antigen in body fluids. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23(8):1169-76.
9. Crocker G, et al. Genetic polymorphism of high molecular weight urinary glycoproteins: a comparative study in normal individuals and breast cancer patients. Br J Cancer 1987;55(6):651-2.
10. Price MR. High molecular weight epithelial mucins as markers in breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24(12):1799-803.
11. O'Sullivan C, et al. Polymorphic epithelial mucin from the sera of advanced breast cancer patients — isolation and partial characterisation. Br J Cancer 1990;61:801-8.
12. Alame T, et al. CA15.3, a recent tumour marker (TM), combined with CEA and CA125 in detection of breast cancer metastases. ECCO-4, Fourth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, 1987: 108.
13. Kenemans P, et al. Simultaneous and unique elevation of serum tumour markers in 180 well staged cancer patients. ECCO-4, Fourth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, 1987: 213.
14. Siegel R, et al. Predictive value of biomarkers CA15.3, LASA- P and CEA in diagnosing carcinoma in suspicious breast lumps. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1987;6:A26.
15. Kerin MJ, et al. CA15.3: its relationship to clinical stage and progression to metastatic disease in breast cancer. Br J Surg 1989;76(8):838-9.

16. Barak V, et al. CA15.3 serum levels in breast cancer and other malignancies. Correlation with clinical course. *Isr J Med Sci* 1988;24(9-10):623-7.
17. Ito T, et al. Clinical evaluation of tumour markers in breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(10):2917-23.
18. Kikuchi K, et al. Evaluation of tumour marker CA15.3 in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(11): 3095-100.
19. Nicolini A, et al. Evaluation of serum CA15.3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64(1):154-8.
20. Robertson JF, et al. Assessment of four monoclonal antibodies as serum markers in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(11-12): 1127-32.
21. Abe Y, et al. A study of the clinical usefulness of the CA15.3 radioimmunoassay kit. *Gan No Rinsho* 1988;34(12):1672-6.
22. Fujino N, et al. Clinical evaluation of an immunometric assay for CA15.3 antigen associated with human mammary carcinomas: Comparison with carcinoembryonic antigen. *Jpn J Clin Oncol* 1986;16(4):335-46.
23. Hayes DF, et al. Comparison of circulating CA15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(10):1542-50.
24. Safi F, et al. Comparison of CA15.3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989;4(4):207-14.
25. Kiang DT, et al. Comparison of plasma CA15.3 and CEA changes in advanced breast cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1988;29:A681.
26. Tondini C, et al. Comparison of CA15.3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988;48(14):4107-12.
27. Data on file.
28. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995: 106.
29. Grimsey P, et al. 2017. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet.* 2(4), 247-256.
30. Piketty ML, et al. 2017. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 55(6):817-825.

Техническая поддержка

За пределами США обращайтесь к национальному дистрибьютору.

www.siemens.com/diagnostics

Система контроля качества Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. сертифицирована согласно стандарту ISO 13485.

Таблицы и графики

Воспроизводимость (ЕД/мл)

	Среднее	Внутрисерийная		Всего	
		SD	CV	SD	CV
1	9,0	0,44	4,9 %	0,59	6,5 %
2	22,2	0,82	3,7 %	1,00	4,5 %
3	26,0	1,20	4,6 %	1,40	5,4 %
4	37,4	1,65	4,4 %	1,83	4,9 %
5	127	5,97	4,7 %	6,86	5,4 %
6	180	8,3	4,6 %	11,5	6,4 %

Специфичность

Соединение	Добавленное количество	% перекрестной реактивности
5-фторурацил	1000 мкг/мл	Н/О
AFP	5000 МЕ/мл	Н/О
CA125	10 000 ЕД/мл	Н/О
CA19-9	2000 ЕД/мл	Н/О
СЕА	5000 нг/мл	Н/О
Цисплатин	100 мкг/мл	Н/О
Циклофосфамид	1000 мкг/мл	Н/О
Доксорубицина гидрохлорид	100 мкг/мл	Н/О
Митомицин С	100 мкг/мл	Н/О
Винкристин	1 мкг/мл	Н/О

Н/О: необнаруживаемый

Линейность (ЕД/мл)

	Разведение	Наблюдаемый	Ожидаемый	% набл/ожд
1	16 к 16	65,2	—	—
	8 к 16	43,2	44,5	97 %
	4 к 16	33,7	34,1	99 %
	2 к 16	26,9	28,9	93 %
	1 к 16	25,1	26,3	95 %
2	16 к 16	162	—	—
	8 к 16	90,5	93,0	97 %
	4 к 16	55,2	58,4	95 %
	2 к 16	42,1	41,0	103 %
	1 к 16	30,8	32,4	95 %
3	16 к 16	209	—	—
	8 к 16	111	117	95 %
	4 к 16	68,1	70,1	97 %
	2 к 16	46,7	46,9	100 %
	1 к 16	32,9	35,3	93 %
4	16 к 16	286	—	—
	8 к 16	155	155	100 %
	4 к 16	91,2	89,3	102 %
	2 к 16	58,6	56,5	104 %
	1 к 16	39,4	40,1	98 %

Эффект добавленной концентрации (ЕД/мл)

	Раствор	Наблюдаемый	Ожидаемый	% набл/ожд
1	—	51	—	—
	A	71	66	108 %
	B	90	87	103 %
	C	131	124	106 %
2	—	116	—	—
	A	131	128	102 %
	B	144	149	97 %
	C	175	186	94 %
3	—	125	—	—
	A	129	137	94 %
	B	160	158	101 %
	C	185	195	95 %
4	—	233	—	—
	A	232	239	97 %
	B	249	260	96 %
	C	293	297	99 %
5	—	236	—	—
	A	238	242	98 %
	B	255	263	97 %
	C	277	300	92 %

IMMULITE является товарным знаком компании Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2017-2020 Siemens Healthcare Diagnostics.

Все права защищены.

Описание символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Код партии
	Каталожный номер		Формат даты (год месяц)
	Использовать до.		Упаковка шариков
	Производитель		Тест-единица
	Маркировка CE		Реагентный клин
	Маркировка CE с идентификационным номером нотифицированного органа		
	Уполномоченный представитель в Европейском союзе		
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению		Контрольный образец
	Внимание! Возможная биологическая опасность		
	Температурные ограничения (2–8°C)		
	Верхняя температурная граница (< –20°C)		Положительный контрольный образец
	Нижняя температурная граница (> 2°C)		
	Замораживать запрещено (> 0°C)		
	Не использовать повторно		Отрицательный контрольный образец
	Не подвергать воздействию солнечных лучей		Антитело контроля
	Содержит количество, достаточное для (n) тестов		Калибратор
	Опасность для здоровья		Калибратор, низкий
	Восклицательный знак		Калибратор, высокий
			Антитело калибратора
			Разбавитель образца
			Раствор для предварительной обработки
			

Символ	Определение	Символ	Определение
	Коррозия		Раствор дитиотрейтола
	Череп и скрещенные кости		Боратный буферный раствор с цианидом калия
	Окружающая среда		

Дополнение к инструкции по применению на медицинское изделие

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Наименование

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Фасовка 200 тестов:

1. Упаковка с шариками BR-MA Bead Pack (200 шариков) – 1 упаковка
2. Клинышки с реагентом BR-MA Reagent Wedges (11,5 мл) – 1 клин
3. Калибратор с низкой концентрацией BR-MA Adjustors (LBRL), 2 мл - 1 флакон
4. Калибратор с высокой концентрацией BR-MA Adjustors (LBRH), 2 мл - 1 флакон

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов серии IMMULITE 2000 — для количественного измерения антигена CA15-3 в человеческой сыворотке в качестве вспомогательного средства для выявления рецидива у пациенток, ранее получавших терапию рака молочной железы II и III стадии, а также ведения пациенток с метастатическим раком молочной железы, а именно наблюдения за прогрессированием заболевания или ответом на лечение. Тестирование значений CA15-3 в серии у пациенток должно использоваться наряду с другими клиническими методами для раннего выявления рецидива заболевания II и III стадии и наблюдения за ответом у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Показания

Применять в соответствии с назначением данного медицинского изделия.

Противопоказания

Не применимо для данного медицинского изделия.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Условия эксплуатации и применения

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA)) предназначен для использования в лабораториях, исследовательских центрах или отделениях для проведения исследований только лабораторным персоналом или клиническими врачами.

Условия транспортирования и хранения

Следует осуществлять хранение в соответствии с местными нормами. Хранить материал следует в оригинальном контейнере, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, в сухом, прохладном месте с хорошей вентиляцией, вдали от несовместимых материалов, а также вдали от пищевых продуктов. До начала использования материала контейнеры должны быть плотно и герметично закрыты. Открытые контейнеры должны быть вновь герметично закрыты и храниться в вертикальном положении для предотвращения возможности утечек. Не хранить материал в контейнерах без маркировки. Использовать соответствующие меры для предотвращения загрязнения окружающей среды.

Охрана окружающей среды

Требования к охране окружающей среды при применении МИ

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена СА 15–3 (BR-MA)/BR-MA (СА 15–3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 СА 15–3 (BR-MA)) не наносит вреда окружающей среде при правильной эксплуатации, транспортировке и хранении.

Порядок осуществления утилизации и уничтожения

По мере возможности следует избегать или минимизировать образование отходов. Процесс утилизации продукта, решений и побочных продуктов должен всегда соответствовать требованиям по охране окружающей среды и законодательства в области удаления отходов, а также требованиям местных органов власти. Утилизация излишков и не подлежащих утилизации продуктов через подрядчика, обладающего лицензией на удаление отходов. Запрещено утилизировать необработанные отходы в канализацию, если это полностью не соответствует требованиям уполномоченных органов. Упаковочные расходы подлежат переработке. Мусоросжигание или захоронение отходов допускается только в том случае, если переработка не является практически возможной. Этот материал и относящийся к нему контейнер подлежат безопасной утилизации. Пустые контейнеры или вкладыши могут содержать остатки продукта. Избегать рассредоточения пролитого вещества, а также его попадания в почву, водопровод, системы дренажа и канализации.

Азид натрия может вступать в реакцию с медными и свинцовыми трубами, образуя взрывоопасные азиды металлов.

Отходы, образующиеся при/после использования медицинского изделия, необходимо классифицировать и уничтожать (утилизировать) как медицинские эпидемиологически опасные отходы в соответствии с действующим законодательством.

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность Набора реагентов для количественного определения ракового антигена СА 15–3 (BR-MA)/BR-MA (СА 15–3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 СА 15–3 (BR-MA)) до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Рекламация

По вопросам качества продукции обращаться:

ООО «Сименс Здравоохранение»

115093, Москва, ул. Дубининская, 96, Россия

Тел: (495) 737-12-52, Факс: (495) 737-13-20

Электронная почта hdx.ru@siemens.com

Made in: UK



Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom

2020-08-04

PIR2KBR-21_RU

cc#CC-00192-LLB

РОБЕРТ Э. СОЛСБЕРИ (ROBERT A. SALISBURY)

НОТАРИУС

*Айриш Сквер, Анпер Денби Роуд
Сент-Асаф, Денбигшир,
LL17 0RN
(Irish Square, Upper Denbigh Road
St Asaph, Denbighshire,
LL17 0RN)
Тел.: +44(0)1745 335210
Эл. почта: rasnotary@salisburys.com*

К СВЕДЕНИЮ ВСЕХ заинтересованных лиц, я, **РОБЕРТ ЭНДРЮ СОЛСБЕРИ (ROBERT ANDREW SALISBURY), НОТАРИУС**, должным образом уполномоченный на совершение нотариальных действий на всей территории Англии и Уэльса, **НАСТОЯЩИМ УДОСТОВЕРЯЮ:**

что г-жа **ОЙ ЯН ЛЭМ** подписала прилагаемое к настоящему документу Свидетельство, состоящее из 1 страницы с моей печатью, а **ТАКЖЕ УДОСТОВЕРЯЮ**, что она уполномочена подписывать такое Свидетельство от имени компании "Сименс Хелскэа Диагностика Продактс Лимитед" (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited).

Я ТАКЖЕ ПОДТВЕРЖДАЮ, ЧТО указанный документ с моей подписью и печатью, заслуживает полного доверия и должен признаваться судебными и другими органами.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ЧЕГО я, упомянутый нотариус, скрепил настоящий документ собственноручной подписью и печатью нотариуса в г. Сент-Асафе, Западный Уэльс, Великобритания.

1 ноября 2022 года

/Подпись/
Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС

/Печать: Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС/

/

Регулируется Нотариальной палатой

26 октября 2022 года

Всем заинтересованным лицам:

Настоящим удостоверяется, что прилагаемый документ является инструкцией по применению медицинского изделия:

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена СА 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

От имени и по поручению

**Сиенс Хелскэа Диагностикс Продактс
Лимитед (Siemens Healthcare Diagnostics
Products Limited)**

/Подпись/

Ой Ян Лэм

Менеджер, отдел регистрации и сертификации

Печать компании

/Печать:

Сиенс Хелскэа Диагностикс
Продактс Лимитед (Siemens
Healthcare Diagnostics Products
Limited)

Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd
LL55 4EL, United Kingdom
(Великобритания)
Компания № 2005794/

Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС

Сиенс Хелскэа Диагностикс Продукт Лимитед.
(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Glyn Rhonwy, Llanberis, Caernarfon
Gwynedd LL55 4EL,
Великобритания

+441286871871
www.siemens.com/diagnostics

переводчик Саная Анаит Леоновна

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать девятого ноября две тысячи двадцать второго года

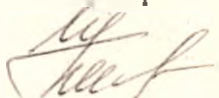
Я, Белякова Ирина Ивановна, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Гончаровой Ларисы Николаевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Саная Анаит Леоновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

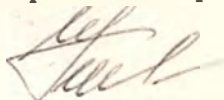
Зарегистрировано в реестре: № 77/134-н/77-2022-11-3600.

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



И.И.Белякова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 23 (двадцать три) листа.



И.И.Белякова

Российская Федерация

Город Москва

Тридцатого ноября две тысячи двадцать второго года

Я, Белякова Ирина Ивановна, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Гончаровой Ларисы Николаевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/134-н/77-2022-11-3621.

Уплачено за совершение нотариального действия: 1440 руб. 00 коп.



И.И.Белякова

Проставлено, пронумеровано и скреплено печатью 24 (двадцать четыре) листа.

И.И.Белякова

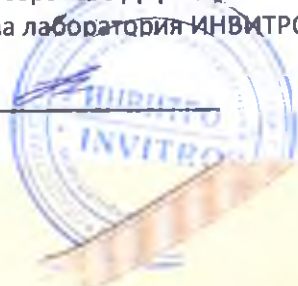


Прошито в количестве 25 листов

«01» декабря 2022 года

Директор клинических исследований и дополнительных сервисов Дирекции
ООО «Независима лаборатория ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова _____





КОПИЯ



ROBERT A. SALISBURY
NOTARY PUBLIC

*Irish Square, Upper Denbigh Road
St Asaph, Denbighshire,
LL17 0RN
Tel: + 44(0)1745 335210
Email: rasnotary@salisburys.com*

TO ALL TO WHOM these presents shall come, I, **ROBERT ANDREW SALISBURY, NOTARY PUBLIC** duly admitted and sworn, authorised to practise throughout England and Wales, **DO HEREBY CERTIFY :**

that **Ms OI YAN LAM** has signed the Certificate annexed hereto comprising 1 page stamped by me, and **I FURTHER CERTIFY** that she is authorised to sign such Certificate on behalf of Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited.

I FURTHER CERTIFY THAT the said document bearing my signature and stamp, full faith and credit are due and ought to be given in Judicature and thereout.

IN FAITH AND TESTIMONY whereof I, the said Notary, have subscribed my name and set and affixed my seal of office at St Asaph, North Wales, UK

1st day of November 2022

R.A. Salisbury

R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC



Regulated by The Faculty Office

26 October 2022

Letter of Declaration

To Whom it May Concern:

This is to certify that the attached document is the Instructions for Use for:

Reagent of Kit for the quantitative determination of cancer antigen CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3)
on immunochemiluminescent analyzers of the Immulite 2000 series (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

For and on behalf of

Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited

Company Stamp

By:

Kate Lam.
Oi Yan Lam
Regulatory Affairs Manager



R.A SALISBURY
NOTARY PUBLIC

Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd

Glyn Rhonwy
Llanberis Caernarfon Gwynedd
UK LL55 4EL

+441286871871
www.siemens-healthineers.com

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов серии IMMULITE 2000 — для количественного измерения антигена CA15-3 в человеческой сыворотке в качестве вспомогательного средства для выявления рецидива у пациенток, ранее получавших терапию рака молочной железы II и III стадии, а также ведения пациенток с метастатическим раком молочной железы, а именно наблюдения за прогрессированием заболевания или ответом на лечение. Тестирование значений CA15-3 в серии у пациенток должно использоваться наряду с другими клиническими методами для раннего выявления рецидива заболевания II и III стадии и наблюдения за ответом у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Каталожный номер: **L2KBR2** (200 тестов)

Код теста: **BRM** Цвет: **Коричневый**

Уровни антигена CA15-3 в конкретном образце, определенные с помощью тестов разных производителей, могут отличаться из-за различий в методах анализа и специфичности реагентов. В результатах, сообщаемых лабораторией врачу, должна содержаться информация об использованном для измерения уровней антигена CA15-3 тесте. Значения, полученные с использованием разных тест-систем, не могут считаться взаимозаменяемыми. Перед сменой используемой тест-системы лаборатория должна подтвердить значения базового уровня для пациентов, проходящих регулярный мониторинг по данному маркеру.

Краткое описание и пояснение

IMMULITE 2000 BR-MA — это иммунометрический анализ для определения антигена CA15-3 в сыворотке. CA15-3 — полиморфный эпителиальный муцин с высокой молекулярной массой (300–450 кДа)¹. Гетерогенные связанные с раком молочной железы муцины состоят из повторов сердцевинных последовательностей полипептидов и внешней оболочки углевода.^{2–10} Значения CA15-3 в сыворотке увеличиваются с клинической стадией рака молочной железы, с достижением максимума на стадии метастазирования.^{11–15} Последовательные измерения CA15-3 наиболее полезны как индикатор ответа на терапию.^{14–16}

© 2017–2020 Siemens Healthcare Diagnostics. Все права защищены.

Siemens Healthcare Diagnostics, Inc. Tarrytown, NY 10591-5097 USA

IMMULITE 2000 Набор реагентов для определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) (PIR2KBR-21_RU, 2020-08-04)

1 — русский

Измерение антигена СА15-3 более чувствительно и специфично, чем определение карциноэмбрионального антигена (СЕА — carcinoembryonic antigen),^{21, 25} меньший процент положительных результатов наблюдается для доброкачественных поражений молочной железы, цирроза печени и других карцином — 99,9 % сыворотки, собранной у здоровых добровольцев, содержало менее 40 ЕД/мл СА15-3.²² Уровень СА15-3 не повышается во время беременности. Процент повышенных значений при раке молочной железы может достигать 98 %, но это главным образом зависит от стадии опухоли в исследуемой популяции пациентов. ²³ Повышение уровней также выявляли у больных раком легких (63 %) и раком яичников (80 %).

Принципы проведения теста

IMMULITE 2000 BR-MA — это двухэтапный последовательный хемилюминесцентный иммунометрический анализ.

Циклы инкубации: 2 × 30 минут

Взятие образцов

Для очистки липемических образцов рекомендуется использовать ультрацентрифугу.

Если образец гемолизирован, это может свидетельствовать о его неправильной обработке перед поступлением в лабораторию. Результаты такого образца следует интерпретировать с осторожностью.

Центрифугирование образцов сыворотки до завершения формирования сгустка может привести к появлению фибрина в образце. Чтобы предотвратить получение ошибочных результатов в связи с наличием фибрина, перед центрифугированием образца убедитесь, что произошло полное формирование сгустка. Для некоторых образцов, особенно взятых у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может потребоваться увеличенное время свертывания.

При использовании пробирок для сбора крови разных производителей могут быть получены разные результаты в зависимости от используемых материалов и добавок, включая гель и физические барьеры, активаторы свертывания и/или антикоагулянты. Характеристики IMMULITE 2000 BR-MA не были проверены со всеми возможными типами пробирок. Для получения дополнительной информации о проверенных пробирках см. раздел, посвященный альтернативным типам образцов.

Необходимый объем: 5 мкл сыворотки

Хранение: 5 дней при температуре 2–8°C^{27,28} или 2 месяца при –20°C.

Предупреждения и предостережения

Для диагностики *in vitro*.

ВНИМАНИЕ! Изделие содержит материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

H412	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
P273, P501	Не допускать попадания в окружающую среду. Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.
Содержит: Натрия азид; калибраторы BR-MA	

Реагенты: Храните при температуре 2–8°C. Утилизируйте согласно действующему законодательству.

Соблюдайте общие меры предосторожности и обращайтесь со всеми компонентами как с источниками инфекции. Исходные материалы, полученные из человеческой крови, были протестированы и не дали положительного результата на сифилис, антитела к ВИЧ 1 и 2, поверхностный антиген гепатита В и антитела к гепатиту С.

В качестве консерванта добавлен натрия азид, концентрация которого составляет менее 0,1 г/дл. В момент утилизации промойте большим количеством воды, чтобы предотвратить скопление потенциально взрывоопасных азидов металла в свинцовых и медных водопроводных трубах.

Хемилюминесцентный субстрат: Избегайте загрязнения и воздействия прямого солнечного света. (См. вкладыш.)

Вода: Используйте дистиллированную или деионизированную воду.

Поставляемые материалы

Компоненты поставляются в виде набора. Этикетки на внутренней коробке необходимы для анализа.

BR-MA Bead Pack (Упаковка с шариками) (L2BR12)

Со штрихкодом. 200 шариков, покрытых антилигандом. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KBR2: 1 упаковка

BR-MA Reagent Wedge (Клин с реагентом) (L2BRA2)

Со штрихкодом. 11,5 мл меченных лигандом моноклональных мышиных антител к CA15-3 в буфере из сыворотки с консервантом. 11,5 мл щелочной фосфатазы (полученной из кишечника теленка), конъюгированной с моноклональными мышиными антителами к CA15-3 в буфере, с консервантом. Стабильны при 2–8°C до истечения срока годности.

L2KBR2: 1 клин

Перед использованием оторвите верхнюю часть этикетки по перфорации, стараясь не повредить штрихкод. Снимите фольгу с поверхности клина. Защелкните скользящую крышку в направляющих на поверхности клина.

BR-MA Adjustors (Калибраторы) (LBRL, LBRH)

Два флакона (высокий и низкий) лиофилизированного CA15-3 в матриксе из нечеловеческой сыворотки с консервантом. Растворите содержимое каждого флакона, добавив в него **3,0 мл** дистиллированной или деионизированной воды. Смешайте, осторожно взбалтывая круговыми движениями или переворачивая, пока лиофилизированный материал не растворится полностью. Возьмите аликвоту и заморозьте. Стабильны при –20°C в течение 6 месяцев после растворения.

L2KBR2: 1 набор

Перед калибровкой наклейте соответствующие аликвотные наклейки со штрихкодом (из набора) на пробирки образцов таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

Материалы, поставляемые отдельно

Разбавитель 2/Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Для разведения образцов пациентов на борту. Один флакон, содержащий концентрированный (готовый к использованию) белковый матрикс нечеловеческого происхождения/буфер с консервантом. Хранение: 30 дней (после вскрытия) при 2–8°C или 6 месяцев (в аликвотах) при –20°C.

L2M2Z: 25 мл **L2M2Z4:** 55 мл

В комплект поставки входят этикетки со штрихкодами для работы с разбавителем. Перед использованием наклейте соответствующую этикетку на пробирку образца 16 × 100 мм таким образом, чтобы штрихкоды могли быть считаны сканером анализатора.

L2M2Z: 3 этикетки **L2M2Z4:** 5 этикеток

L2SUBM: Хемилюминесцентный субстрат/Chemiluminescent substrate module

L2PWSM: Промывающий раствор/Probe wash module

L2KPM: Очищающий раствор/Probe cleaning kit

LRXT: Реакционные пробирки/Immulate disposable sample cups (одноразовые)

L2ZT: 250 Пробирок для разбавителей/Diluent tubes (16 × 100 мм)

L2ZC: 250 крышек к пробиркам для разбавителей/Diluent tube caps.

Также требуются

Дистиллированная или деионизированная вода, пробирки; контрольные образцы

Процедура анализа

Обратите внимание, что для оптимальной эффективности важно выполнять все процедуры регулярного обслуживания, описанные в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

См. инструкции по подготовке, настройке, разведению, калибровке, анализу и контролю качества в руководстве пользователя IMMULITE 2000.

Рекомендуемый интервал калибровки: 2 недели

Образцы контроля качества: Выполняйте контроль качества с частотой, указанной в нормативных актах или требованиях к аккредитации.

Используйте не менее двух уровней контрольных образцов или пулы сыворотки (низкий и высокий) CA15-3.

Компания Siemens Healthcare Diagnostics рекомендует использовать коммерчески доступные материалы для контроля качества как минимум 2 уровней (низкий и высокий). Для получения достоверных данных результаты по контрольным образцам должны находиться в указанном для системы диапазоне или диапазоне, установленном согласно принятой лабораторией схеме КК.

Ожидаемые значения

В общей сложности 221 образец у предположительно здоровых взрослых женщин собрали в двух клинических центрах в северо-восточной и южной части США. 119/221 (54 %) были получены от женщин в период менопаузы и 102/221 (46 %) от женщин в период постменопаузы.

Тест IMMULITE BR-MA на этих образцах показал результаты в диапазоне 6,4–58 ЕД/мл с медианой 21,6 ЕД/мл. В следующей таблице показано распределение значений CA15-3 в этих образцах.

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл
					n (%)
В период менопаузы	119	20,5	20,2	36,5	4 (3 %)
В период постменопаузы	102	24,3	22,8	46,8	8 (8 %)
Все	221	22,3	21,6	38,4	12 (5 %)

Образцы женщин в период предменопаузы из одного из клинических центров были также проверены с помощью IMMULITE 2000 BR-MA. Результаты варьировались в диапазоне от 7,4 до 42,9 ЕД/мл с медианным значением 21,0 ЕД/мл. В следующей таблице показано распределение значений IMMULITE 2000 BR-MA в этих образцах.

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл
					n (%)
В период предменопаузы	67	21,4	21,0	38,7	4 (6 %)

В этих исследованиях также участвовали беременные женщины и взрослые женщины, имеющие доброкачественные заболевания (молочной железы, печени, гинекологическими, легочными, ЖКТ, мочеполовой системы и аутоиммунных заболеваний), злокачественные заболевания помимо РМЖ (яичников, легких, шейки матки, желудка, почек, матки, толстой кишки, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка, прямой кишки, пищевода), пациентки с раком молочной железы (получающие лечение и получавшие лечение ранее и в данный момент наблюдаемые), которые предоставили один образец, а также пациентки с раком молочной железы, которые предоставили серию образцов на различных клинических стадиях заболевания. Распределение значений CA15-3 по IMMULITE и IMMULITE 2000 BR-MA у этих пациентов показано в следующих таблицах.

IMMULITE BR-MA

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл n (%)
Беременные	40	22,3	22,7	47,2	4 (10 %)
Доброкачественные	50	31,9	24,9	84,4	14 (28 %)
Злокачественные (не рак молочной железы)	69	68,1	37,5	234	34 (49 %)
Пациентки с раком молочной железы с одним образцом	96	150	26,7	317	34 (35 %)
Получавшие лечение по поводу рака молочной железы	94	29,3	22,0	51,6	15 (16 %)
Пациентки с раком молочной железы с серией образцов	830	121	34,7	458	374 (45 %)

IMMULITE 2000 BR-MA

Испытуемые	n	Среднее	Медиана	95-й проц.	> 38 ЕД/мл n (%)
Беременные	40	21,1	20,7	42,6	4 (10 %)
Доброкачественные	50	29,9	24,0	75,1	13 (26 %)
Злокачественные (не рак молочной железы)	28	62,6	33,8	249	11 (39 %)
Пациентки с раком молочной железы с одним образцом	49	85,0	30,1	475	20 (41 %)
Пациентки с раком молочной железы с серией образцов	267	168	39,1	796	136 (51 %)

Эти пределы можно рассматривать только в качестве *рекомендованных*. В каждой лаборатории должны быть утверждены собственные референтные диапазоны.

Ограничение

Гетерофильные антитела человеческой сыворотки могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами в составе реагента, приводя к интерференции в *in vitro* иммуноанализе. [См. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Для образцов пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться интерференция, и, как следствие, аномальные результаты для образцов. Состав данных реагентов подобран таким образом, чтобы минимизировать риск интерференции; однако в редких случаях возможно взаимодействие между компонентами некоторых сывороток и веществами в составе теста. Для диагностических целей результаты этого анализа следует использовать с учетом клинической картины, анамнеза и других исследований.

Характеристики теста

Характеристики теста представлены в таблицах и на графиках. Результаты выражаются в ЕД/мл. (Если не указано иное, все результаты были получены на образцах сыворотки, собранных в пробирки без гелевых барьеров или вспомогательных веществ, способствующих свертыванию.)

Рабочий диапазон: 1–300 ЕД/мл

Тест прослеживаем до внутреннего стандарта, созданного с использованием проверенных материалов и процедур измерения.

Аналитическая чувствительность: 1,0 ЕД/мл

Эффект высокой дозы (Hook Effect): не обнаружен до 80 000 ЕД/мл

Воспроизводимость: Статистика рассчитана для шести образцов с разными уровнями CA15-3. Образцы анализировали в дублях в течение 20 дней, по 2 раза в день, выполнив в общей сложности 40 постановок и 80 повторностей. (См. таблицу «Воспроизводимость».)

Линейность: Образцы анализировали в различных разведениях. (Репрезентативные данные представлены в таблице «Линейность».)

Эффект добавленной концентрации: Проводилась оценка образцов с добавлением трех растворов CA15-3 в соотношении 1 к 19 (360, 780 и 1520 ЕД/мл). (Репрезентативные данные представлены в таблице «Эффект добавленной концентрации».)

Специфичность: Антитело обладает высокой специфичностью к CA15-3. (См. таблицу «Специфичность».)

Билирубин: Наличие билирубина в концентрации до 200 мг/л не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Биотин:

Уровень биотина по результатам теста (нг/мл)	Концентрация антигена BR-MA (CA15-3) (ЕД/мл)	
	20,4	40,3
	Отклонение (%)	
100	–3	–5
250	–4	–23
500	–72	–53
1500	–89	–93

Образцы, содержащие биотин в концентрации 100 нг/мл, демонстрируют изменения результатов равные 10 % или менее. Концентрации биотина выше указанной могут привести к ложнозаниженным результатам для образцов пациента.

Рекомендуемая доза биотина, принимаемого с пищей, составляет для взрослых 30 мкг/сут. Продаваемые без рецепта пищевые добавки, рекламируемые как средства для улучшения здоровья волос, кожи и ногтей, могут содержать 5–100 мг биотина в одной таблетке, и их рекомендуется принимать по несколько штук в сутки. Фармакокинетические исследования у здоровых взрослых испытуемых, получавших перорально 5 мг, 10 мг и 20 мг биотина, показали, что концентрации биотина в сыворотке у них могли достигать соответственно 73 нг/мл, 141 нг/мл и 355 нг/мл.²⁹ У испытуемых, принимавших до 300 мг биотина в сутки, концентрации биотина в плазме могли достигать 1160 нг/мл.³⁰

Гемолиз: Наличие гемоглобина в концентрации до 381 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Липемия: Наличие триглицеридов в концентрации до 3000 мг/дл не оказывало влияния на результаты (в границах заявленной воспроизводимости теста).

Альтернативный тип образца: Чтобы оценить влияние альтернативных типов образцов, пробы крови 16 добровольцев были собраны в чистые и гепаринизированные пробирки, пробирки с EDTA и вакуумные пробирки Becton Dickinson SST[®]. В одинаковые объемы сопоставляемых образцов добавили различные концентрации CA15-3, чтобы получить значения во всем диапазоне калибровки анализа, и затем провели анализ с помощью теста IMMULITE 2000 BR-MA.

(Гепарин) = 1,02 (сыворотка) – 2,4 ЕД/мл
r = 0,990

(EDTA) = 1,08 (сыворотка) – 6,9 ЕД/мл
r = 0,982

(SST) = 1,06 (чистые пробирки) – 2,5 ЕД/мл
r = 0,997

Средние значения:
106 ЕД/мл (гепарин)
108 ЕД/мл (EDTA)
110 ЕД/мл (SST)
106 ЕД/мл (сыворотка)

Сравнение методов 1: Анализ сравнивали с коммерчески доступным иммуноанализом (набор А) на 500 образцах пациентов в клиническом центре в северо-восточной части США. В этом клиническом центре исследовали образцы, взятые у предположительно здоровых небеременных и беременных женщин и пациенток с раком молочной железы, злокачественными и доброкачественными заболеваниями. Было выполнено качественное сравнение IMMULITE 2000 BR-MA с набором А с использованием 95-го перцентиля нормальных референтных диапазонов двух анализов (38 ЕД/мл для IMMULITE 2000 BR-MA и 34,8 ЕД/мл для набора А).

Набор А	IMMULITE 2000 BR-MA		Совпадение положительных результатов	Совпадение отрицательных результатов
	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл		
> 34,8 ЕД/мл	128	8	94,1 %	84,1 %
≤ 34,8 ЕД/мл	58	306		

Совпадение: 86,8 %

95 % доверительный интервал для совпадения положительных результатов: 88,7–97,4 %

95 % доверительный интервал для совпадения отрицательных результатов: 80,3–87,8 %

Измерения CA15-3 в 447 образцах, оказавшихся в рабочем диапазоне обоих анализов, сравнивали с помощью линейной регрессии:

$$(IML\ 2000) = 1,04 (\text{набор A}) + 7,66 \text{ ЕД/мл}$$
$$r = 0,85$$

Наклон (slope), 95 % ДИ: 0,98, 1,10

Точка пересечения с осью ОУ (intercept), 95 % ДИ: 5,37, 9,95

Средние значения:
37,2 ЕД/мл (IMMULITE 2000)
28,4 ЕД/мл (набор A)

Сравнение методов 2: В этом же исследовании IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с IMMULITE BR-MA на 466 образцах с помощью линейной регрессии:

$$(IML\ 2000) = 1,02 (IML) + 0,90 \text{ ЕД/мл}$$
$$r = 0,99$$

Наклон (slope), 95 % ДИ: 1,01, 1,04

Точка пересечения с осью ОУ (intercept), 95 % ДИ: 0,04, 1,76

Средние значения:
44,7 ЕД/мл (IMMULITE 2000)
42,8 ЕД/мл (IMMULITE)

Клиническая эффективность

В клиническом исследовании, проведенном в северо-восточной части США, тестировали серии образцов 35 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, и 15 пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, и сравнивали с клиническим анамнезом этих пациенток.

Анализ рассмотренных случаев показал, что результаты IMMULITE 2000 BR-MA являются единообразными, неединообразными или сомнительными по отношению к клиническому статусу, если соответственно более половины, менее половины или ровно половина результатов образцов, исследованных для случая, согласовывались с клиническим статусом.

Измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 28 из 35 (80 %) пациенток, наблюдаемых на предмет рецидива. Среди оставшихся пациенток у 3 (9 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 4 (11 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

По всему 121 образцу 35 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, измерения IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с клиническим статусом пациенток:

IMMULITE 2000

Клинический статус	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл
Активный	27	9
NED*	20	65

Совпадение: 76 %

Чувствительность (95 % ДИ): 75 % (58–88 %)

Специфичность (95 % ДИ): 76 % (66–85 %)

PPV* (95 % ДИ): 57 % (42–72 %)

NPV* (95 % ДИ): 88 % (78–94 %)

* NED — отсутствуют доказательства о наличии заболевания

PPV — положительное прогностическое значение

NPV — отрицательное прогностическое значение

У пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 12 из 15 (80 %) пациенток. Среди оставшихся пациенток у 1 (7 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 2 (13 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

По всем 67 образцам 15 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE 2000 BR-MA сравнивали с клиническим статусом пациенток:

IMMULITE 2000		
Клинический статус	> 38 ЕД/мл	≤ 38 ЕД/мл
Активный	55	10
NED*	1	1

Совпадение: 84 %

Чувствительность (95 % ДИ): 85 % (74–92 %)

Специфичность (95 % ДИ): 50 % (1–99 %)

PPV* (95 % ДИ): 98 % (91–100 %)

NPV* (95 % ДИ): 9 % (0–41 %)

* NED — отсутствуют доказательства о наличии заболевания

PPV — положительное прогностическое значение

NPV — отрицательное прогностическое значение

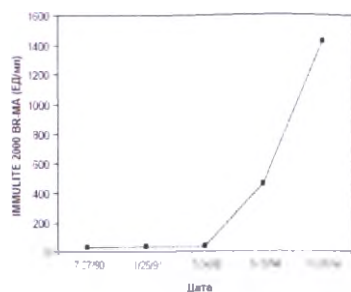
IMMULITE BR-MA показал схожие результаты в двух клинических исследованиях, проведенных в северо-восточной и южной части США. Серии образцов 99 пациенток с раком молочной железы, наблюдаемых на предмет рецидива, и 80 пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, тестировали с помощью IMMULITE BR-MA и сравнивали с клиническим анамнезом этих пациенток.

Измерения с помощью IMMULITE BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 80 из 99 (81 %) пациенток, наблюдаемых на предмет рецидива. Среди оставшихся пациенток у 13 (13 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 6 (6 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

У пациенток, наблюдаемых на предмет ответа на лечение, измерения с помощью IMMULITE BR-MA верно отразили изменения в клиническом статусе у 53 из 80 (66 %) пациенток. Среди оставшихся пациенток у 19 (24 %) результаты измерения CA15-3 не согласовывались с клиническим статусом, а у 8 (10 %) согласование с клиническим статусом было сомнительным.

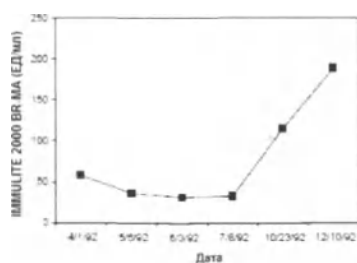
Репрезентативные профили пациентов, наблюдаемых на предмет рецидивирующего рака молочной железы и ответа на лечение, приведены на рисунках и в таблицах ниже.

Наблюдение за пациенткой с раком молочной железы II стадии (в мае 1988 г.) с помощью IMMULITE 2000 BR-MA (CA15-3). Изменения значений IMMULITE 2000 BR-MA, полученные в ходе длительного наблюдения, коррелируют с изменениями в состоянии заболевания.



Дата	ЕД/мл	Состояние заболевания
27.07.90	33,1	КТ грудной клетки — отрицательный результат, без изменений с 1988 г.
25.01.91	36,5	КТ грудной клетки — метастазы не обнаружены
24.07.92	38,9	Сканирование всего тела — повышенная активность радиофармпрепаратов, большое подозрение на метастазы
10.05.94	457	КТ брюшной полости, таза — множественные мелкие рентгенонепроницаемые узлы в легких
28.11.94	1426	КТ грудной клетки — небольшой двусторонний плевральный выпот

Наблюдение за пациенткой с раком молочной железы IV стадии (в декабре 1989 г.) с помощью IMMULITE 2000 BR-MA (CA15-3). Изменения значений IMMULITE 2000 BR-MA, полученные в ходе длительного наблюдения, коррелируют с изменениями в состоянии заболевания и лечением.



Дата	ЕД/мл	Состояние заболевания
01.04.92	58,1	Радиационная терапия — с 04.91 по 10.91
06.05.92	35,8	КТ показала множественные метастазы, уменьшившиеся в размере и количестве
03.06.92	30,3	Химиотерапия по схеме VAT (винбластин, адриамицин, тиотепа)
08.07.92	32,7	Рентгенологическое обследование грудной клетки — полож. рез.; в брюшной полости и тазу без изменений, стабильно
23.10.92	115	Визуализация костей показала метастазы в костях. КТ показала существенное увеличение метастазов в печени
10.12.92	189	Терминальный рак молочной железы

Список литературы

1. Kufe DW, et al. CA15.3 and related antigens as serum markers for monitoring breast cancer. Biennial International Breast Cancer Research Conference. 1987; A-16.
2. Bieglmayer C, et al. CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. Tumour Biol 1991;12(3):138-48.
3. Hayes DF, et al. Clinical and molecular investigations of the DF3 breast cancer-associated antigen. In: Ceriani RL, editor.
4. Breast cancer immunodiagnostics and immunotherapy. New York: Plenum, 1989: 45-53.
5. Price MR, et al. Multiple epitopes on a human breast carcinoma-associated antigen. Int J Cancer 1985;36:567-74.
6. Price MR, et al. Epitopes with diagnostic and prognostic significance co-expressed on a human breast carcinoma-associated antigen. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22(4):115-7.
7. Price MR, et al. Epitope analysis of monoclonal antibody NCRC-11 defined antigen isolated from human ovarian and breast carcinomas. Br J Cancer 1986;54:393-400.
8. Price MR, et al. Identification of a monoclonal antibody defined breast carcinoma antigen in body fluids. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23(8):1169-76.
9. Crocker G, et al. Genetic polymorphism of high molecular weight urinary glycoproteins: a comparative study in normal individuals and breast cancer patients. Br J Cancer 1987;55(6):651-2.
10. Price MR. High molecular weight epithelial mucins as markers in breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24(12):1799-803.
11. O'Sullivan C, et al. Polymorphic epithelial mucin from the sera of advanced breast cancer patients – isolation and partial characterisation. Br J Cancer 1990;61:801-8.
12. Alame T, et al. CA15.3, a recent tumour marker (TM), combined with CEA and CA125 in detection of breast cancer metastases. ECCO-4, Fourth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, 1987: 108.
13. Kenemans P, et al. Simultaneous and unique elevation of serum tumour markers in 180 well staged cancer patients. ECCO-4, Fourth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, 1987: 213.
14. Siegel R, et al. Predictive value of biomarkers CA15.3, LASA- P and CEA in diagnosing carcinoma in suspicious breast lumps. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1987;6:A26.
15. Kerin MJ, et al. CA15.3: its relationship to clinical stage and progression to metastatic disease in breast cancer. Br J Surg 1989;76(8):838-9.

16. Barak V, et al. CA15.3 serum levels in breast cancer and other malignancies. Correlation with clinical course. *Isr J Med Sci* 1988;24(9-10):623-7.
17. Ito T, et al. Clinical evaluation of tumour markers in breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(10):2917-23.
18. Kikuchi K, et al. Evaluation of tumour marker CA15.3 in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(11): 3095-100.
19. Nicolini A, et al. Evaluation of serum CA15.3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64(1):154-8.
20. Robertson JF, et al. Assessment of four monoclonal antibodies as serum markers in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(11-12): 1127-32.
21. Abe Y, et al. A study of the clinical usefulness of the CA15.3 radioimmunoassay kit. *Gan No Rinsho* 1988;34(12):1672-6.
22. Fujino N, et al. Clinical evaluation of an immunometric assay for CA15.3 antigen associated with human mammary carcinomas: Comparison with carcinoembryonic antigen. *Jpn J Clin Oncol* 1986;16(4):335-46.
23. Hayes DF, et al. Comparison of circulating CA15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(10):1542-50.
24. Safi F, et al. Comparison of CA15.3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989;4(4):207-14.
25. Kiang DT, et al. Comparison of plasma CA15.3 and CEA changes in advanced breast cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1988;29:A681.
26. Tondini C, et al. Comparison of CA15.3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988;48(14):4107-12.
27. Data on file.
28. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1995: 106.
29. Grimsey P, et al. 2017. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet.* 2(4), 247-256.
30. Piketty ML, et al. 2017. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 55(6):817-825.

Техническая поддержка

За пределами США обращайтесь к национальному дистрибьютору.

www.siemens.com/diagnostics

Система контроля качества Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. сертифицирована согласно стандарту ISO 13485.

Таблицы и графики

Воспроизводимость (ЕД/мл)

	Среднее	Внутрисерийная		Всего	
		SD	CV	SD	CV
1	9,0	0,44	4,9 %	0,59	6,5 %
2	22,2	0,82	3,7 %	1,00	4,5 %
3	26,0	1,20	4,6 %	1,40	5,4 %
4	37,4	1,65	4,4 %	1,83	4,9 %
5	127	5,97	4,7 %	6,86	5,4 %
6	180	8,3	4,6 %	11,5	6,4 %

Специфичность

Соединение	Добавленное количество	% перекрестной реактивности
5-фторурацил	1000 мкг/мл	Н/О
АФР	5000 МЕ/мл	Н/О
СА125	10 000 ЕД/мл	Н/О
СА19-9	2000 ЕД/мл	Н/О
СЕА	5000 нг/мл	Н/О
Цисплатин	100 мкг/мл	Н/О
Циклофосфамид	1000 мкг/мл	Н/О
Доксорубицина гидрохлорид	100 мкг/мл	Н/О
Митомицин С	100 мкг/мл	Н/О
Винкристин	1 мкг/мл	Н/О

Н/О: необнаруживаемый

Линейность (ЕД/мл)

	Разведение	Наблюдаемый	Ожидаемый	% набл/ожд
1	16 к 16	65,2	—	—
	8 к 16	43,2	44,5	97 %
	4 к 16	33,7	34,1	99 %
	2 к 16	26,9	28,9	93 %
	1 к 16	25,1	26,3	95 %
2	16 к 16	162	—	—
	8 к 16	90,5	93,0	97 %
	4 к 16	55,2	58,4	95 %
	2 к 16	42,1	41,0	103 %
	1 к 16	30,8	32,4	95 %
3	16 к 16	209	—	—
	8 к 16	111	117	95 %
	4 к 16	68,1	70,1	97 %
	2 к 16	46,7	46,9	100 %
	1 к 16	32,9	35,3	93 %
4	16 к 16	286	—	—
	8 к 16	155	155	100 %
	4 к 16	91,2	89,3	102 %
	2 к 16	58,6	56,5	104 %
	1 к 16	39,4	40,1	98 %

Эффект добавленной концентрации (ЕД/мл)

	Раствор	Наблюдаемый	Ожидаемый	% набл/ожд
1	—	51	—	—
	A	71	66	108 %
	B	90	87	103 %
	C	131	124	106 %
2	—	116	—	—
	A	131	128	102 %
	B	144	149	97 %
	C	175	186	94 %
3	—	125	—	—
	A	129	137	94 %
	B	160	158	101 %
	C	185	195	95 %
4	—	233	—	—
	A	232	239	97 %
	B	249	260	96 %
	C	293	297	99 %
5	—	236	—	—
	A	238	242	98 %
	B	255	263	97 %
	C	277	300	92 %

IMMULITE является товарным знаком компании Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2017-2020 Siemens Healthcare Diagnostics.

Все права защищены.

Описание символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Код партии
	Каталожный номер		Формат даты (год месяц)
	Использовать до:		Упаковка шариков
	Производитель		Тест-единица
	Маркировка CE		Реагентный клин
	Маркировка CE с идентификационным номером нотифицированного органа		
	Уполномоченный представитель в Европейском союзе		
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению		
	Внимание! Возможная биологическая опасность		Контрольный образец
	Температурные ограничения (2–8°C)		
	Верхняя температурная граница (≤ –20°C)		
	Нижняя температурная граница (≥ 2°C)		
	Замораживать запрещено (> 0°C)		Положительный контрольный образец
	Не использовать повторно		Низкоположительный контрольный образец
	Не подвергать воздействию солнечных лучей		Отрицательный контрольный образец
	Содержит количество, достаточное для (n) тестов		Антитело контроля
	Опасность для здоровья		Калибратор
	Восклицательный знак		Калибратор, низкий
			Калибратор, высокий
			Антитело калибратора
			Разбавитель образца
			Раствор для предварительной обработки

Символ	Определение	Символ	Определение
	Коррозия		Раствор дитиотрейтола
	Череп и скрещенные кости		Боратный буферный раствор с цианидом калия
	Окружающая среда		

Дополнение к инструкции по применению на медицинское изделие

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Наименование

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

Фасовка 200 тестов:

1. Упаковка с шариками BR-MA Bead Pack (200 шариков) – 1 упаковка
2. Клинышки с реагентом BR-MA Reagent Wedges (11,5 мл) – 1 клин
3. Калибратор с низкой концентрацией BR-MA Adjustors (LBRL), 2 мл – 1 флакон
4. Калибратор с высокой концентрацией BR-MA Adjustors (LBRH), 2 мл – 1 флакон

Назначение

Для диагностики *in vitro* с использованием анализаторов серии IMMULITE 2000 — для количественного измерения антигена CA15-3 в человеческой сыворотке в качестве вспомогательного средства для выявления рецидива у пациенток, ранее получавших терапию рака молочной железы II и III стадии, а также ведения пациенток с метастатическим раком молочной железы, а именно наблюдения за прогрессированием заболевания или ответом на лечение. Тестирование значений CA15-3 в серии у пациенток должно использоваться наряду с другими клиническими методами для раннего выявления рецидива заболевания II и III стадии и наблюдения за ответом у пациенток с метастатическим раком молочной железы.

Показания

Применять в соответствии с назначением данного медицинского изделия.

Противопоказания

Не применимо для данного медицинского изделия.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Условия эксплуатации и применения

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA)) предназначен для использования в лабораториях, исследовательских центрах или отделениях для проведения исследований только лабораторным персоналом или клиническими врачами.

Условия транспортирования и хранения

Следует осуществлять хранение в соответствии с местными нормами. Хранить материал следует в оригинальном контейнере, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, в сухом, прохладном месте с хорошей вентиляцией, вдали от несовместимых материалов, а также вдали от пищевых продуктов. До начала использования материала контейнеры должны быть плотно и герметично закрыты. Открытые контейнеры должны быть вновь герметично закрыты и храниться в вертикальном положении для предотвращения возможности утечек. Не хранить материал в контейнерах без маркировки. Использовать соответствующие меры для предотвращения загрязнения окружающей среды.

Охрана окружающей среды

Требования к охране окружающей среды при применении МИ

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15–3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15–3) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15–3 (BR-MA)) не наносит вреда окружающей среде при правильной эксплуатации, транспортировке и хранении.

Порядок осуществления утилизации и уничтожения

По мере возможности следует избегать или минимизировать образование отходов. Процесс утилизации продукта, решений и побочных продуктов должен всегда соответствовать требованиям по охране окружающей среды и законодательства в области удаления отходов, а также требованиям местных органов власти. Утилизация излишков и не подлежащих утилизации продуктов через подрядчика, обладающего лицензией на удаление отходов. Запрещено утилизировать необработанные отходы в канализацию, если это полностью не соответствует требованиям уполномоченных органов. Упаковочные расходы подлежат переработке. Мусоросжигание или захоронение отходов допускается только в том случае, если переработка не является практически возможной. Этот материал и относящийся к нему контейнер подлежат безопасной утилизации. Пустые контейнеры или вкладыши могут содержать остатки продукта. Избегать рассредоточения пролитого вещества, а также его попадания в почву, водопровод, системы дренажа и канализации.

Азид натрия может вступать в реакцию с медными и свинцовыми трубами, образуя взрывоопасные азиды металлов.

Отходы, образующиеся при/после использования медицинского изделия, необходимо классифицировать и уничтожать (утилизировать) как медицинские эпидемиологически опасные отходы в соответствии с действующим законодательством.

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность Набора реагентов для количественного определения ракового антигена CA 15–3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15–3) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15–3 (BR-MA)) до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Рекламация

По вопросам качества продукции обращаться:

ООО «Сименс Здравоохранение»

115093, Москва, ул. Дубининская, 96, Россия

Тел: (495) 737-12-52, Факс: (495) 737-13-20

Электронная почта hdx.ru@siemens.com

Made in: UK



Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom

2020-08-04

PIL2KBR-21_RU

cc#CC-00192-LLB

РОБЕРТ Э. СОЛСБЕРИ (ROBERT A. SALISBURY)

НОТАРИУС

*Aйриш Сквер, Антер Денби Роуд
Сент-Асаф, Денбигшир,
LL17 0RN
(Irish Square, Upper Denbigh Road
St Asaph, Denbighshire.
LL17 0RN)
Тел.: +44(0)1745 335210
Эл. почта: rasnotary@salisburys.com*

К СВЕДЕНИЮ ВСЕХ заинтересованных лиц, я, **РОБЕРТ ЭНДРЮ СОЛСБЕРИ (ROBERT ANDREW SALISBURY), НОТАРИУС**, должным образом уполномоченный на совершение нотариальных действий на всей территории Англии и Уэльса, **НАСТОЯЩИМ УДОСТОВЕРЯЮ:**

что г-жа **ОЙ ЯН ЛЭМ** подписала прилагаемое к настоящему документу Свидетельство, состоящее из 1 страницы с моей печатью, а **ТАКЖЕ УДОСТОВЕРЯЮ**, что она уполномочена подписывать такое Свидетельство от имени компании "Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс Лимитед" (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited).

Я ТАКЖЕ ПОДТВЕРЖДАЮ, ЧТО указанный документ с моей подписью и печатью, заслуживает полного доверия и должен признаваться судебными и другими органами.

В УДОСТОВЕРЕНИЕ ЧЕГО я, упомянутый нотариус, скрепил настоящий документ собственноручной подписью и печатью нотариуса в г. Сент-Асафе, Западный Уэльс, Великобритания.

1 ноября 2022 года

/Подпись/
Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС

/Печать: Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС/

/

Регулируется Нотариальной палатой

26 октября 2022 года

Всем заинтересованным лицам:

Настоящим удостоверяется, что прилагаемый документ является инструкцией по применению медицинского изделия:

Набор реагентов для количественного определения ракового антигена СА 15-3 (BR-MA)/BR-MA (CA 15-3) на анализаторах иммунохемилюминисцентных серии Immulite 2000 (Immulite 2000 CA 15-3 (BR-MA))

От имени и по поручению

Сименс Хелскэа Диагностикс Продактс Лимитед (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited)

/Подпись/

Ой Ян Лэм

Менеджер, отдел регистрации и сертификации

Печать компании

/Печать:

Сименс Хелскэа Диагностикс
Продактс Лимитед (Siemens
Healthcare Diagnostics Products
Limited)

Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd
LL55 4EL, United Kingdom
(Великобритания)

Компания № 2005794/

Р.Э. СОЛСБЕРИ (R.A SALISBURY)
НОТАРИУС

Сименс Хелскэа Диагностикс Продукт Лимитед
(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Glyn Rhonwy, Llanberis, Caernarfon
Gwynedd LL55 4EL,
Великобритания

+441286871871
www.siemens.com/diagnostics

переводчик Саная Анаит Леоновна

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать девятого ноября две тысячи двадцать второго года

Я, Белякова Ирина Ивановна, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Гончаровой Ларисы Николаевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Саная Анаит Леоновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/134-н/77-2022-11-3600.

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

И.И.Белякова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 23 (двадцать три) листа.

И.И.Белякова

Российская Федерация

Город Москва

Тридцатого ноября две тысячи двадцать второго года

Я, Белякова Ирина Ивановна, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Гончаровой Ларисы Николаевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/134-н/77-2022-11-3620.

Уплачено за совершение нотариального действия: 1440 руб. 00 коп.



[Handwritten signature]

И.И.Белякова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 24 (двадцать четыре) листа.

[Handwritten signature]

И.И.Белякова

